

VERGLEICHENDE
PHARMAKOKINETIK
VON ALFENTANIL, FENTANYL
UND THIOPENTAL

Gabriele Rödig

Diss
München
1986





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Anästhesiologie
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. K. Peter

VERGLEICHENDE PHARMAKOKINETIK VON ALFENTANIL, FENTANYL
UND THIOPENTAL

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Gabriele Rödiger

aus
München

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Peter

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 08.04.1986

Herrn Prof. Dr. med. K. Peter danke ich für die Überlassung des Themas, sowie für die großzügige Bereitstellung der Mittel bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Besonders dankbar bin ich Herrn Dr. med. K. Taeger für seine tatkräftige Unterstützung, für seine umsichtige, persönliche Betreuung bei dieser Arbeit und für wertvolle Kritik, die zum Gelingen beitrug.

Zu Dank verpflichtet bin ich den Assistentinnen des Forschungslabors am Institut für Anästhesiologie, Frau Inge Fottner, Frau Ursula Göttler und Frau Sigrid Schiffelholz, für ihre freundliche und gekonnte Hilfe bei der Anfertigung der Abbildungen.

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

II. MATERIAL UND METHODIK

1. Patientenauswahl und Probengewinnung
2. Bestimmung der Fentanyl-Plasma-Konzentrationen mittels Radioimmunoassay (RIA)
 - 2.1. Grundlagen zum Verständnis des Fentanyl-Radioimmunoassays
 - 2.2. Durchführung der Analysen
 - 2.3. Auswertung der Meßergebnisse
3. Bestimmung der Alfentanil-Plasma- bzw. Vollblut-Konzentrationen mittels gaschromatographischer Analyse
 - 3.1. Allgemeines Meßprinzip
 - 3.2. Extraktion von Alfentanil aus Plasma bzw. Vollblut
 - 3.3. Meßbedingungen am Gaschromatographen
 - 3.4. Auswertung der Chromatogramme
4. Bestimmung der Thiopental-Plasma-Konzentrationen mittels gaschromatographischer Analyse
 - 4.1. Extraktion von Thiopental aus Plasma
 - 4.2. Meßbedingungen am Gaschromatographen
 - 4.3. Auswertung der Chromatogramme

5. Bestimmung der Plasmaproteinbindung von Alfentanil mittels Gleichgewichtsdialyse
 - 5.1. Prinzip der Dialyse
 - 5.2. Durchführung der Messungen
6. Analyse der Plasmakonzentrationszeitverläufe und Berechnung pharmakokinetischer Parameter
 - 6.1. Bestimmung der Koeffizienten und Exponenten einer polyexponentiell verlaufenden Kurve
 - 6.2. Berechnung pharmakokinetischer Parameter

III. ERGEBNISSE

1. Plasmakonzentrationszeitverläufe von Alfentanil, Fentanyl und Thiopental
 - 1.1. Tabellarische Darstellung der ermittelten Plasmakonzentrationen im Meßzeitraum
 - 1.2. Graphische Darstellung der Plasmakonzentrationszeitverläufe
2. Koeffizienten und Exponenten der polyexponentiellen Kurvenverläufe
3. Pharmakokinetische Parameter
 - 3.1. Tabellarische Darstellung der ermittelten Halbwertszeiten, Verteilungsvolumina und Clearances
 - 3.2. A_b % über die Zeit in graphischer Darstellung
 - 3.3. A_e % über die Zeit in tabellarischer Darstellung
 - 3.4. Annäherung von V_c an $V_{d\beta}$ in graphischer Darstellung

3.5. RVD_0 in tabellarischer Darstellung

4. Vollblutkonzentrationszeitverläufe von Alfentanil und daraus ermittelter intraerythrozytärer Alfentanilgehalt

5. Plasmaproteinbindungsrate von Alfentanil

IV. DISKUSSION

1. Unsere Ergebnisse pharmakokinetischer Parameter im Vergleich mit den von anderen Autoren ermittelten Resultaten

1.1. Unsere Alfentanilergebnisse im Vergleich

1.2. Unsere Fentanylergebnisse im Vergleich

1.3. Unsere Thiopentalergebnisse im Vergleich

2. Pharmakokinetik in ihrer Bedeutung für die Pharmakodynamik von Alfentanil, Fentanyl und Thiopental

2.1. Einfluß von Distributionsvorgängen auf die Wirkung von Alfentanil, Fentanyl und Thiopental

2.2. Elimination von Alfentanil, Fentanyl und Thiopental aus dem Organismus

3. Pharmakokinetik in ihrer Bedeutung für den klinisch tätigen Anästhesisten

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. LITERATURVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

In der Pharmakologie werden Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und biologischen Systemen untersucht. Der Begriff "Pharmakokinetik" steht dabei für die quantitative Analyse der Vorgänge, die den Weg und das "Schicksal" eines Pharmakons im Organismus bestimmen und damit Grundlage und Voraussetzung für die Entfaltungsmöglichkeit erwünschter pharmakodynamischer Wirkungen darstellen.

Jeder Organismus reagiert auf die Verabfolgung von Medikamenten entsprechend seiner physiologischen und biochemischen Disposition, die durch sein Alter, sein Körpergewicht, seine eventuellen Vorerkrankungen mitbestimmt wird, um nur einige der Faktoren zu nennen, die die Individualität jedes Organismus in biologischer Hinsicht charakterisieren.

In der möglichen Vielfalt dieser Kenngrößen und damit in der individuellen Konstellation jedes Organismus mögen Ursachen dafür zu suchen sein, daß die Ergebnisse pharmakokinetischer Analysen häufig von einer erheblichen interindividuellen Variation gekennzeichnet sind. Unsere Absicht war es daher, durch simultane Verabreichung von Pharmaka das Problem der interindividuellen Variation zu bewältigen. Im klinischen Alltag können Medikamente hinsichtlich ihres pharmakokinetischen Profils nicht an einer unbegrenzt großen Anzahl von Patienten analysiert werden, und diese Möglichkeit also, anhand eines sehr großen Stichprobenumfangs mittels statistischer Methoden die interindividuelle Variation



zu nivellieren, steht, soweit die Untersuchung an Patienten durchgeführt werden soll, in der Regel nicht zur Verfügung. Mittels der simultanen Verabfolgung von Arzneimitteln wird nun eine große Zahl interindividuell unterschiedlicher Größen von Seiten des Organismus eliminiert, da die pharmakokinetischen Parameter mehrerer Pharmaka, in unserer Untersuchung für Alfentanil, Fentanyl und Thiopental, an einem Organismus ermittelt werden, der hinsichtlich Alter, Gewicht, Organperfusion, Säure-Basen-Haushalt u.s.w. allen 3 Pharmaka dieselbe Disposition entgegensetzt.

Unser besonderes Interesse galt dabei der Untersuchung des neuentwickelten Opioids Alfentanil. Der Vergleich mit Fentanyl, einem Vorläufer in der Synthese hochwirksamer i.v. Analgetika, u.a. auch von Alfentanil, bot sich an, zumal bezüglich der Fentanylpharmakokinetik in der Literatur sehr uneinheitliche Ergebnisse vorliegen. Mit Thiopental, einem häufig zur Narkoseeinleitung verwendeten i.v. Anästhetikum, wollten wir den synthetischen Opioiden im Vergleich ein Barbiturat gegenüberstellen, das bezüglich der physiko-chemischen Substanzeigenschaften einige Gemeinsamkeiten mit dem Fentanylmolekül aufweist.

Eingangs unserer Ausführungen zu dieser Thematik wollen wir nun die untersuchten Pharmaka kurz mit ihren chemischen Eigenschaften vorstellen, um im folgenden verstehen zu können, warum die entsprechenden Meßmethoden für ihre Analyse ausgewählt wurden und um ermittelte pharmakokinetische und pharmakodynamische Beziehungen auf der Grundlage der physikochemischen Charakteristik jedes Pharmakons beurteilen zu können.

Alfentanil ist ein neuentwickeltes, in der Wirkung morphinähnliches, synthetisches Opioid. Seine Molekülstruktur (Abb. 1) läßt die Analogie zum Fentanylmolekül (Abb. 2) erkennen. Für Alfentanil (N-{1-[2-(4-ethyl-4,5-dehydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl)ethyl]-4-(methoxymethyl)-4piperidiny]-N-phenylpropanamid) mit einem Molekulargewicht von 416,53 gibt Meuldermans (35) einen pK_a -Wert von 6,5 an. Entsprechend diesem pK_a -Wert ergibt sich nach der Henderson-Haselbalch'schen Gleichung: $pK_a = pH + \log \frac{\text{dissoziierter Anteil}}{\text{undissoziierter Anteil}}$

bei physiologischem pH von 7,4 ein Verhältnis an Kation, das am Stickstoff positive Ladung trägt, zu undissoziierter Base von 11 % zu 89 %. Der Heptan-Wasserverteilungskoeffizient, der den lipophilen Charakter des Pharmakons kennzeichnen soll, wird von Bower (6) und Bovill (4) bei 37° C und pH 7,4 mit 2,5 angegeben.

Fentanyl (N-(1-phenylethyl-4-piperidiny)-propionanilid), ebenfalls ein synthetisches Opioid mit weitem klinischen Anwendungsbereich sowohl in der allgemeinen Anästhesie als auch speziell in der Neuroleptanalgesie in der Kombination mit Droperidol, ist chemisch betrachtet eine schwache Base ($pK_a = 8,43$, Meuldermans (35)). Bei pH 7,4 liegen daher 10 % als undissoziierte Fentanylbase, aber 90 % als Fentanylkation im Plasmawasser vor. Das Molekulargewicht beträgt 336,46, der Heptan-Wasserverteilungskoeffizient bei 37° C und pH 7,4 9,0 (Woestenborgs: personal communications; nach Bovill (4)).

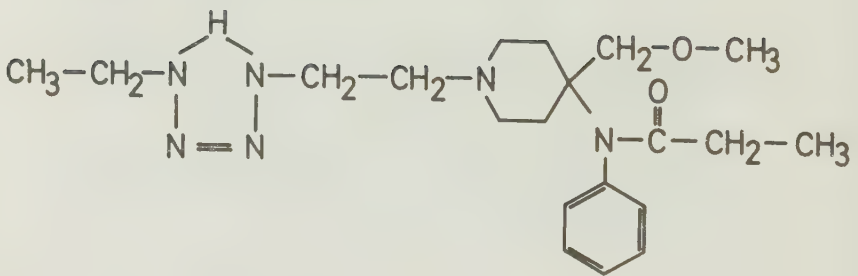


Abb. 1

Molekülstruktur von Alfentanil

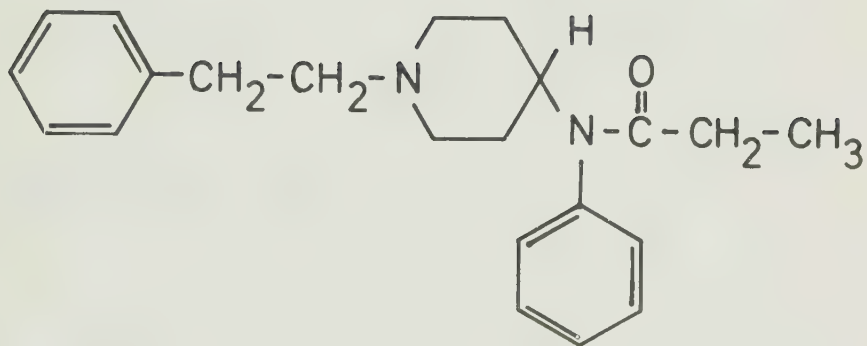


Abb. 2

Molekülstruktur von Fentanyl

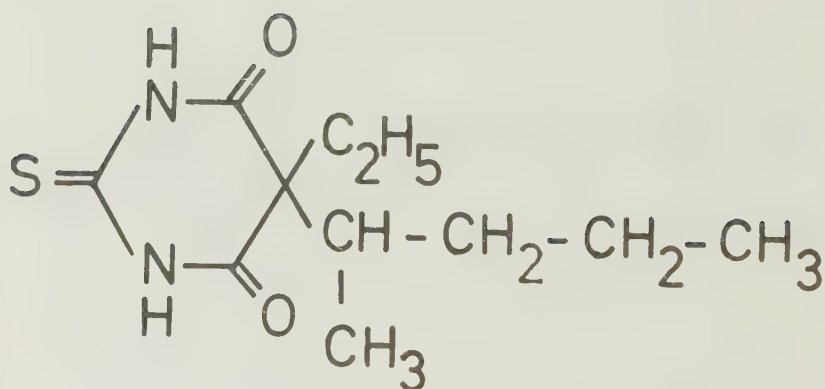


Abb. 3

Molekülstruktur von Thiopental

Thiopental (5-ethyl-5[1-methylbutyl]-2-Thio-barbitursäure) (Abb. 3) ist chemisch betrachtet eine schwache Säure mit einem pK_a von 7,6, wonach bei physiologischem pH-Wert 60 % als Thiopentalsäure gegenüber 40 % als Säureanion vorliegen. Für Thiopental mit einem Molekulargewicht von 250,13 gibt Forth (15) einen Methylenchlorid-zu-Wasser-Verteilungskoeffizienten von 580 an.

Nach dieser kurzen Vorstellung der von uns untersuchten Pharmaka wollen wir im folgenden unseren Versuchsaufbau und die von uns gewählten meß- und rechenanalytischen Methoden darlegen.

II. MATERIAL UND METHODIK

1. Patientenauswahl und Probengewinnung

9 Patienten der Chirurgischen Klinik im Klinikum Großhadern (Direktor: Prof. Dr. G. Heberer) wurden für die simultane Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Thiopental, Alfentanil und Fentanyl ausgewählt. Nach ausführlicher Information gaben die Patienten (genauere Patientendaten s. Tab. 1) für die Anwendung von Alfentanil, einem neuentwickelten Fentanylderivat, das sich in der klinischen Erprobung befindet, und die erforderlichen Blutentnahmen ihr schriftliches Einverständnis.

Klinische Auswahlkriterien waren intakte Leber- und Nierenfunktionen (Transaminasen, Quick und Plasmakreatinin im Normbereich (Tab. 2)). Patienten mit malignen Erkrankungen haben wir nicht in die Studie aufgenommen.

Tab. 1

Patientendaten: Geschlecht (männlich = m., weiblich = w.), Alter, Körpergewicht (KG) und Gesamtdosen von Alfentanil (100 µg/kg KG), Fentanyl (6 µg/kg KG) und Thiopental (4 mg/kg KG)

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	KG (kg)	Alfentanil (µg)	Fentanyl (µg)	Thiopental (mg)
J.H.	m.	70	60	6000	360	250
W.S.	w.	59	76	7600	456	300
F.P.	w.	72	76	7600	456	300
E.S.	m.	49	75	7500	450	300
H.D.	m.	57	84	8400	504	325
A.S.	m.	70	83	8300	498	325
E.Sch.	m.	63	76	7600	456	300
A.R.	m.	63	72	7200	432	275
H.S.	w.	74	61	6100	366	250
Median $\bar{m}$	6 m., 3 w.	63	76	7600	456	300
Spann- weite R		25	24	2400	144	75

Tab. 2

Nieren- und Leberfunktionsparameter der 9 untersuchten Patienten. Die mit * gekennzeichneten Größen geben grenzwertig bis leicht erhöhte Werte an

	H.J. m.	W.S. w.	F.P. w.	E.S. m.	H.D. m.	A.S. m.	E.Sch. m.	A.R. m.	H.S. w.
Kreatinin im Plasma (mg/100 ml)	0,8	0,6	0,8	0,7	1,0	1,1	1,1	1,0	0,8
Quick (%)	85	85	80	95	95	90	75	85	75
GOT (U/l)	14,0	7,3	9,0	12,0	13,0	-	18,0	13,0	7,0
GPT (U/l)	18,0	8,0	2,0	11,0	15,0	-	31,0*	18,0	3,0

Untersucht wurden nur Patienten, die sich der gleichen Operation unterziehen mußten, um Größe und Dauer des operativen Eingriffs, Operationsstreß, intraoperative Blutverluste und ähnliches in vergleichbarem Rahmen zu halten. Und zwar wurden die Patienten, die alle an einer meist hochgradigen Stenose im Bereich der Bifurkation von Arteria carotis interna und Arteria carotis externa bzw. im weiteren extracraniellen Verlauf der Arteria carotis interna litten, einer Carotidesobliteration mit anschließender Venenstreifenplastik unterzogen. Die Operationsdauer betrug durchschnittlich 2 Stunden, der geschätzte mittlere Blutverlust 300 - 500 ml.

Zur Vorbereitung auf diesen Eingriff erhielten die Patienten eine einheitliche Prämedikation, bestehend aus 20 mg Dikaliumchlorazepat (Tranxilium^R) am Vorabend, 75 - 100 mg Pethidin (Dolantin^R), 50 - 75 mg Promethazin (Atosil^R) und 0,5 mg Atropin etwa 30 - 60 min vor Narkoseeinleitung.

Im Vorbereitungsraum wurde den Patienten in Lokalanästhesie ein zentralvenöser Katheter (Cavafix^R MT, B. Braun Melsungen) in die Vena jugularis, ein arterieller Zugang (Abbocath^R-T, G 18) in die Arteria radialis zur intraoperativen Drucküberwachung und ein peripher-venöser Zugang (ebenfalls Abbocath^R-T, G 18) in eine Handrückenvene des kontralateralen Arms gelegt. Aus der arteriellen Nadel wurden alle Blutproben für unsere Analysen entnommen, beginnend mit einer Leerprobe von ca. 5 ml Blut vor Verabreichung der zu untersuchenden Substanzen.

Die Einleitung der Narkose erfolgte mit der langsamen Injektion von Thiopental (4mg/kg KG; individuelle Dosen s. Tab. 1) über den peripher-venösen Zugang. Etwa 30 - 45 Sekunden nach Thiopentalinjektion wurde ein Gemisch aus Fentanyl (6 µg/kg KG) und Alfentanil (100 µg/kg KG) injiziert. Der Zeitpunkt der Beendigung dieser Injektion galt als Zeitpunkt Null der folgenden Probenentnahmen.

Zur i.v. Injektion verwendet wurden Thiopental (Trapanal^R, Byk Gulden) in einer Konzentration von 25 mg/ml bezogen auf das Natriumsalz, Fentanyl (Fentanyl^R, Janssen) in einer Konzentration von 0,05 mg/ml bezogen auf die Fentanylbasis und Alfentanil (Rapiphen^R, Janssen) in einer Konzentration von 0,5 mg/ml bezogen auf die Alfentanilbasis.

Die Muskelrelaxation erfolgte in den üblichen Dosierungen mit Succinylcholin und Pancuronium. Fortgeleitet wurde die Narkose bei allen Patienten mit dem Inhalationsnarkotikum Enfluran. Infusionen und Transfusionen wurden je nach klinischem Bedarf verordnet.

Die erste arterielle Blutentnahme in konusheparinisierte Spritzen (Heparin-Natrium, Fa. Braun 5.000 IE/ml) erfolgte 1 min nach Beendigung der Injektion des Alfentanil-Fentanylgemisches. Weitere Proben von je etwa 10 ml Vollblut wurden nach Abnahme eines Vorlaufs von etwa 2 ml nach 2,5; 5; 10; 15; 20; 30; 45; 60; 90; 120; 180; 240; 300; 360; 420; 480 und bei 6 Patienten noch nach 540 und 600 min entnommen, zuerst im Operationssaal, später im Aufwachraum. Für die Messung der Thiopental-

plasmakonzentrationen ergab sich aufgrund der unterschiedlichen Injektionszeitpunkte eine Zeitverschiebung von 1 min, der 1 min-Alfentanil- bzw. 1 min-Fentanylwert entspricht daher einem 2 min-Thiopentalwert usw. Das Ende der Thiopentalinjektion lag etwa 1 min vor dem als Nullpunkt der Zeitskala gesetzten Ende der Alfentanil- bzw. Fentanylinjektion.

Nach der Abnahme des 60 min-Wertes wurde diese Zeitdifferenz in der weiteren Aufarbeitung der Meßdaten nicht mehr berücksichtigt.

Etwa 2 ml der gewonnenen Blutproben wurden bei 3 Patienten als Vollblut tiefgefroren (-70°C , Kelvinator, Series 100, Basel Froster) und bis zur weiteren gaschromatographischen Analyse aufbewahrt. Die restlichen, rund 8 ml Vollblut und die Leerprobe wurden bei 3.000 g für 10 min zentrifugiert (Labofuge II, Heraeus Christ) und das abgeheberte Plasma ebenfalls bis zur weiteren gaschromatographischen bzw. radioimmunologischen Analyse tiefgefroren.

2. Bestimmung der Fentanyl-Plasma-Konzentrationen mittels Radioimmunoassay (RIA)

2.1. Grundlagen zum Verständnis des Fentanyl-Radioimmunoassays

Die Methode beruht auf der kompetitiven Konkurrenz einer konstanten Menge radioaktiv markierter Antigene um Bindungsstellen an einer konstanten Menge

eines spezifischen Antikörpers. Die unterschiedlichen Mengen an nicht markiertem Antigen, z.B. aus dem Patientenplasma, bestimmen also den Anteil des markierten Antigens, der sich an den Antikörper binden kann.

In Abb. 4 sind die Vorgänge schematisch vereinfacht dargestellt. Konstante Mengen des Antikörpers reagieren im Fall a) mit radioaktiv markiertem Fentanyl, und es ergibt sich eine Bindungsfähigkeit des Antikörpers von 40 % des vorhandenen ^3H -Fentanyls. Bei b) wird dieselbe Menge ^3H -Fentanyl zugesetzt, zusätzlich jedoch nicht markiertes Fentanyl. Mißt man als Reaktionsergebnis den Komplex aus Antikörper und markiertem Fentanyl, so konnten unter b) nur 20 % des zugesetzten ^3H -Fentanyls an eine Antikörperbindungsstelle gelangen.

Voraussetzung dabei ist, daß sich markiertes Fentanyl hinsichtlich Affinität und Bindungskinetik wie das unmarkierte Fentanyl verhält.

Eine weitere Voraussetzung, nämlich die der antigenen Eigenschaft, erfüllt das Fentanylmolekül selbst nicht. Es ist ein Hapten, das erst nach Koppelung an einen Carrier zur Induktion einer Immunreaktion und damit zur Bildung von Antikörpern befähigt wird. Bei dem Komplex aus Fentanyl und Antikörper handelt es sich daher nicht um einen eigentlichen Immunkomplex. Zur Gewinnung von spezifischen Antikörpern wird nach Angabe des Autors Michiels (36) das Hapten, 4-oxo-4-{phenyl-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]amino}buttersäure, ein Fentanylanalogon, das mit

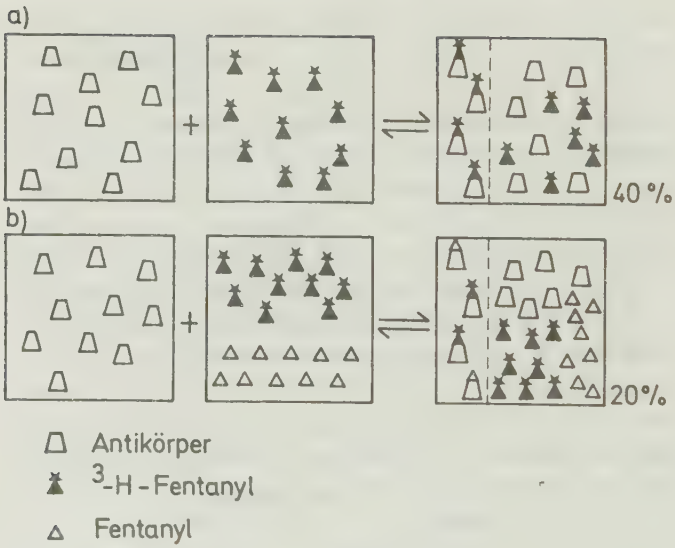


Abb. 4

Schematische Darstellung der Vorgänge beim Fentanyl-RIA

Makromolekülen konjugiert werden kann, mit Rinder-serumalbumin gekoppelt. Dieses Fentanylimmuno-gen wird Versuchstieren injiziert, die auf diese ihnen körperfremde Substanz mit der Bildung von sehr spezifischen Antikörpern reagieren. Um die Spezifität der aus diesen Tieren gewonnenen Anti-körper zu überprüfen, benutzt man als Maß der Affi-nität zum Antikörper diejenige molare Menge einer Substanz, die die Bildung des ³H-Fentanyl-Anti-körper-Komplexes um 50 % hemmen kann (21). Fen-tanyl selbst erhält als molaren Faktor 1. Eine Substanz wie z.B. Sufentanil, die die Komplexbil-dung auch hemmen kann, aber erst in einer über 1.000-fach höheren Konzentration als Fentanyl ein Ausmaß der Hemmung von 50 % erreicht, hat einen molaren Faktor größer 1.000. Michiels (36) gibt für N-phenyl-1(-2 phenylethyl)-4-piperidinamin, einen Fentanylmetaboliten bei Ratten (21), ein molares Verhältnis von 200 an. Für N-phenyl-N-(4-piperdiny)-propanid, nach v. Wijngarden ein Hauptmetabolit des Fentanyl in männlichen Wistar Ratten, der durch oxidative N-Dealkylierung ent-steht (58) und von Goromaru (18) ebenfalls beim Menschen als Fentanylmetabolit nachgewiesen wurde, gilt ein molares Verhältnis von über 1.000. Diese Werte lassen auf eine hohe Spezifität des verwen-deten Fentanylantikörpers schließen. Die Reaktion der Antikörper mit dem Fentanyl wird von den bisher bekannten Metaboliten des Fentanyls nicht ent-scheidend beeinflußt. Alfentanil hat nach Angaben von Bower (6) ebenfalls eine zu vernachlässigende Affinität zum Fentanylantikörper.

2.2. Durchführung der Analysen

Wir verwendeten Fentanyl Radioimmunoassay Kits der Firma IRE (Fleurus, Belgien: Fen RIA 200) und hielten uns bei der Durchführung der Analyse an deren Anweisungen (fentanyl radioimmunoassay kit-instructions for use).

Die Antikörper für diesen RIA wurden aus dem Blut von Ziegen gewonnen.

Zur Ermittlung der Fentanylkonzentrationen müssen folgende Größen bestimmt werden: Aktivität der Patientenproben (S), Aktivität der Standardlösungen (A_1 - A_7) zur Ermittlung einer Eichkurve, die Gesamtaktivität (T) des zugesetzten ^3H -Fentanyls, die Aktivität des Null-Standards (Z), bei dem nur die Bindung von ^3H -Fentanyl an die Bindungsstellen der Antikörper bestimmt wird und die Aktivität der unspezifischen Bindungskräfte (NSB, non specific binding), d.h. die Bindung tritierten Fentanyls an Pufferbestandteile.

Dazu wurden folgende Pipettierschemata benutzt:

- Zur Bestimmung der Aktivität aus den Patientenplasmaproben:
 - 0,1 ml Antiserum
 - 0,05 bis 0,5 ml Patientenplasma
 - (vom 1 - 20 min Wert 50 μl ,
 - vom 30 - 90 min Wert 100 μl ,
 - vom 120 - 240 min Wert 250 μl ,
 - vom 300 - 600 min Wert 500 μl .

Die unterschiedlichen Volumina wurden eingesetzt, um mit den voraussichtlich in den Proben erhaltenen Fentanylmengen im Bereich 0,1 bis 1 ng Gesamtmenge Fentanyl zu liegen, den der Hersteller als Bereich höchster Genauigkeit empfiehlt.)

- 0,45 bis 0 ml Pufferlösung, je nach zugesetztem Plasmavolumen
- 0,05 ml 30 % Methanolwasser (zur Verhinderung der Absorption von Fentanyl an die Gefäßwand)
- 0,05 ml ^3H -Fentanyl
- zur Bestimmung der Aktivität aus den Standardlösungen ($A_1 - A_7$):
 - 0,1 ml Antiserum
 - 0,5 ml Pufferlösung
 - 0,05 ml Standardlösung
(Verwendet wurden Konzentrationen von 4; 2; 1; 0,5; 0,2; 0,1; 0,05 ng pro 50 μl ; die Ausgangslösung wurde mit Methanolwasser verdünnt, sodaß der zusätzliche Einsatz von Methanolwasser entfällt)
 - 0,05 ml ^3H -Fentanyl
- zur Bestimmung von T:
 - 0,8 ml Pufferlösung
 - 0,05 ml 30 % Methanolwasser
 - 0,05 ml ^3H -Fentanyl
- zur Bestimmung von Z:
 - 0,1 ml Antiserum
 - 0,5 ml Pufferlösung
 - 0,05 ml 30 % Methanolwasser
 - 0,05 ml ^3H -Fentanyl

- zur Bestimmung von NSB:
 - 0,6 ml Pufferlösung
 - 0,05 ml 30 % Methanolwasser
 - 0,05 ml ^3H -Fentanyl

Diese Ansätze wurden für 2 Stunden bei Raumtemperatur unter kontinuierlicher Rotation (RIA - Rotator, Fa. Heidolph) in 1,5 ml-Polypropylengefäßen (Fa. Eppendorf, Best.Nr. 3810) inkubiert. Nach Bildung des Komplexes aus Fentanyl-Antikörper bzw. ^3H -Fentanyl-Antikörper müssen freies und Antikörper-gebundenes ^3H -Fentanyl getrennt werden. Dazu wurde den Proben S, A₁ - A₇, Z und NSB 0,2 ml eines Dextran-Kohle-Puffergemisches zugegeben, und sie wurden nochmals für eine Stunde inkubiert. Während der Inkubation mit Dextranskohle bindet sich freies Fentanyl an die Kohle, und die entscheidende Meßgröße, der Komplex aus ^3H -Fentanyl und Antikörper, liegt nach Zentrifugation im Überstand vor. Nach Zentrifugation für 10 min bei 5.590 g (Varifuge rs., Fa. Heraeus Christ) werden 0,7 ml des Überstandes zusammen mit 10 ml Scintillationsflüssigkeit (Pico-Fluor 30, United Technologies Packard) in Scintillationsgefäße gefüllt. Fentanyl im Antikörperkomplex, markiert mit Tritium, einem energiearmen Betastrahler (18,6 keV) (30), wurde in einem Flüssigkeitsscintillationszähler (Betamatic II, Kontron Analytical) gemessen. Die Quenchkorrektur wurde mittels der Extern-Standard-Kanalverhältnis-Methode durchgeführt.

2.3. Auswertung der Meßergebnisse

Auf der Basis der gemessenen Probenaktivitäten (in dpm) wurde die Auswertung vorgenommen.

Gesamtaktivität T, Nullaktivität Z, nicht-spezifische Bindungsaktivität NSB und die Standardaktivitäten $A_1 - A_7$ wurden pro Kit jeweils 6-fach bestimmt, die Aktivität der Patientenproben 2-fach.

Aus dem Verhältnis von Nullaktivität Z, die die höchstmögliche Radioaktivität des Systems für den ^3H -Fentanyl-Antikörper-Komplex angibt, zur Gesamtaktivität T, also der Gesamtaktivität des zugesetzten ^3H -Fentanyls, ergibt sich die Bindungsfähigkeit des Antikörpers unter den gegebenen Bedingungen. Laut Hersteller sollte sie im Bereich von 30 - 45 % liegen.

Für unsere Messungen ergibt sich nach der Gleichung:

$$\left(\frac{Z}{T}\right) \% = \frac{\text{Nullaktivität } (\bar{x} \text{ dpm})}{\text{Totalaktivität } (\bar{x} \text{ dpm})} \times 100$$

eine Bindungskapazität bei insgesamt 3 verwendeten Kits von 36,06; 36,21 und 39,78 %.

Jede Zählrate für $A_1 - A_7$ bzw. für die Patientenplasmen wurde dann als Verhältnis zur Nullaktivität angegeben, wobei sowohl Zählrate $A_1 - A_7$ bzw. S als auch Nullaktivität jeweils um NSB korrigiert wurden. NSB gibt den Anteil des ^3H -Fentanyls wieder, der sich nicht an spezifische Antikörper bindet. Im Testansatz für NSB dürfte sich überhaupt keine Radioaktivität finden, wenn nicht unspezifische Bindungen wirksam würden. Es gilt:

$$Y = \left(\frac{A_1 - A_7 \text{ (bzw. S)} - \text{NSB}}{Z - \text{NSB}} \right) \% =$$

$$\frac{\text{Standard- oder Patientenprobe } (\bar{x} \text{ dpm}) - \text{NSB } (\bar{x} \text{ dpm})}{\text{Nullaktivität } (\bar{x} \text{ dpm}) - \text{NSB } (\bar{x} \text{ dpm})} \times 100$$

Zur Erstellung einer Eichkurve wurden die gefundenen Prozentwerte für $A_1 - A_7$ auf die Ordinate eines sog. logit-log-Papiers zur Linearisation von RIA-Standard-Kurven (Fa. Behring) gegenüber den entsprechenden Fentanylkonzentrationen in ng/50 μ l auf der logarithmischen Abszisse aufgetragen.

Ein Beispiel für eine Eichkurve zeigt Abb. 5.

Nach Rodbard (45) wird durch die logit-Transformation, für die gilt:

$$\text{logit } y = \log e \frac{y}{100 - y} = 2,303 \times \log 10 \frac{y}{100 - y}$$

eine sigmoidal verlaufende Kurve, die man bei Verwendung einer linearen y-Skala und einer logarithmischen x-Skala erhielt, in eine lineare Kurve übergeführt. Über einen Prozentbereich für $\frac{B}{B_0}$ von 10 - 90 (entsprechend logit - 2,2 bis + 2,2) zeigt die so erhaltene Kurve keine signifikante Abweichung von einer Geraden.

Diese Art der Darstellung erlaubt es, die Eichkurve anhand der gewohnten Eichgeraden graphisch zu beurteilen, und sie ermöglicht die Anwendung eines Programms zur linear-logarithmischen Regression (HP - 29c: Kurvenanpassung).

Wird auf die so erhaltenen Meßwerte der Standardproben als Maß ihrer Genauigkeit die Varianz innerhalb der verschiedenen Messungen je Probe ("within assay variance" (45)) angewandt, erhalten wir das in Tab. 3 aufgeführte Ergebnis. Die Zuverlässigkeit der Varianzbeurteilung verbesserten wir dabei entsprechend dem Vorschlag Rodbards durch Mehrfachbestimmungen der Standardproben.

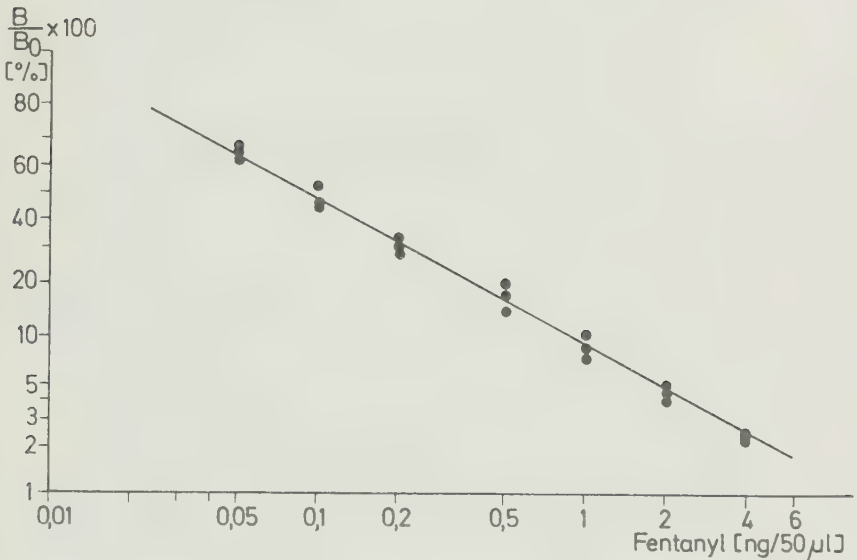


Abb. 5

Beispiel für eine Fentanyl-Eichkurve, dargestellt auf einem logit-log-Papier (Fa. Behring) zur Linearisation von Radioimmunoassay-Standardkurven

B entspricht den Zählraten der Standardproben:

A₁ (4 ng/50 µl) bis A₇ (0,05 ng/50 µl),

B₀ der Zählrate der Nullaktivität Z

Tab. 3

"Within Assay" der Fentanylstandardproben

Eingabemenge Fentanyl (ng)	Anzahl der Proben n	Mittel- wert $\bar{x}$ (ng)	Median $\tilde{m}$ (ng)	Spannweite R (ng)	Standardab- weichung S (ng)	Variations- koeffizient VK (%)
4	18	3,92	3,90	2,27	0,51	13,0
2	18	2,15	2,19	0,97	0,23	10,9
1	18	1,07	1,10	0,44	0,12	11,2
0,5	18	0,53	0,54	0,12	0,05	9,6
0,2	18	0,20	0,20	0,07	0,02	9,7
0,1	18	0,097	0,100	0,030	0,006	6,1
0,05	18	0,049	0,050	0,020	0,004	8,6

Die untere Nachweisgrenze des verwendeten Fentanyl-RIAs liegt nach Angaben des Herstellers bei 0,02 ng. Bei einem unserer Patienten wurde nach 10 Stunden eine Plasmakonzentration von 0,17 ng/ml ermittelt, was einem Nachweis von 0,085 ng Fentanyl entspricht, da wir zur Konzentrationsberechnung dieser Probe die Fentanylmenge aus 0,5 ml Plasma nachwiesen.

3. Bestimmung der Alfentanil-Plasma- bzw. Vollblutkonzentrationen mittels gaschromatographischer Analyse

3.1. Allgemeines Meßprinzip

Die Gaschromatographie eignet sich zur Untersuchung gasförmiger oder vollständig verdampfbarer, d.h. relativ niedermolekularer Stoffe. In diesem Aggregatzustand wird das Substanzgemisch, aus dem einzelne Komponenten nachgewiesen werden sollen, zusammen mit einem inerten Trägergas (z.B. Helium), das die mobile Phase bildet, durch eine lange, dünne Säule geleitet. Die Säulen werden meist mit einer nichtflüchtigen Flüssigkeit von hohem Molekulargewicht, die auf ein möglichst inertes feinstrukturiertes Trägermaterial in einer Konzentration von 1 - 15 % gleichmäßig aufgebracht wird, belegt. Dieses Trägermaterial mit dem Flüssigkeitsfilm dient als stationäre Phase, an der vorbei die mobile Phase strömen kann. Je nach Absorption an bzw. Löslichkeit in der stationären Phase werden die in die Säule injizierten Komponenten des Gas- oder Dampfgemisches verschieden stark zurückgehalten und treten zu unterschiedlichen Zeiten aus

der Säule aus. So resultieren in einem gegebenen Säulensystem für die einzelnen Substanzen charakteristische Aufenthaltszeiten (Retentionszeiten). Das Prinzip der gaschromatographischen Trennung beruht also auf der unterschiedlichen Verteilung der zu trennenden Komponenten zwischen einer mobilen und einer stationären Phase. Nach Austritt aus der Säule werden die getrennten Substanzen dem Detektor zugeleitet.

Ein universell anwendbarer Detektor ist der Flammenionisationsdetektor (FID). Im FID brennt eine Wasserstoffflamme unter Zuleitung von Luft in einem elektrischen Feld. Die aus der Trennsäule kommenden Moleküle werden in dieser Flamme verbrannt, und es entstehen durch thermische Ionisation Ionen, die einen meßbaren Strom im elektrischen Feld erzeugen.

Stickstoff- oder phosphorhaltige Substanzen wie z.B. Alfentanil, das pro Molekül 6 Stickstoffatome enthält (siehe Abb. 1), können in einem stickstoffphosphorselektiven Flammenionisationsdetektor (NP - FID) mit einer 10 - 50-fach größeren Empfindlichkeit nachgewiesen werden als in einem FID (1,42). Beim NP - FID wird zusätzlich ein meist mit der Anode verbundenes Alkalisalz in die Flamme gebracht. An der Oberfläche der z.B. als Alkaliquelle benutzten Rubidiumbromid enthaltenden Keramikperle entsteht bei der Umwandlung von Stickstoffverbindungen zu Zyanoradikalen unter pyrolytischen Bedingungen ein zusätzlicher Elektronenstrom, der das gegebene Signal wesentlich steigert und die Empfindlichkeit der Analyse für N-haltige Verbindungen erhöht.

3.2. Extraktion von Alfentanil aus Plasma bzw. Vollblut

Der Extraktionsvorgang erfolgte nach der von Gandolfi (17) für Fentanyl und Sufentanil durchgeführten, für Alfentanil vorgeschlagenen, von uns geringfügig modifizierten Methode. Die für alle Extraktionsschritte benutzten Gläser waren mit Chromschwefelsäure gereinigt und wurden kurz vor Gebrauch mit Äthanol gespült.

Für den ersten Schritt wurden zu 3 ml Lösungsmittel, einem Gemisch aus 98 % n-Heptan (Fa. Merck, n-Heptan für die Spektroskopie, Uvasol^R) und 2 % Isoamylalkohol (Fa. Merck, Isoamylalkohol reinst) als Lösungsvermittler, und 2 ml 2 N NaOH (Fa. Merck) 250 µl der 1 - 20 min Patientenprobe, 500 µl der 45 - 90 min Proben und 1 ml der 120 - 600 min Proben sowie 50 ng innerer Standard (R 38527) in 25 µl, der uns freundlicherweise von der Firma Janssen zur Verfügung gestellt wurde, pipettiert. Zur Ermittlung einer Eichkurve wurden den Standards statt Patientenprobenmaterial 1 ml der Standardlösungen in Konzentrationen von 5, 10, 20, 25, 40, 50, 75, 100, 200, 300 und 400 ng/ml zugesetzt. Bei der Herstellung der entsprechenden Verdünnungsreihe aus einer Standardstammlösung wurde jeweils mit 30 % Methanolwasser verdünnt, dem eine geringe Menge Plasma zugesetzt wurde, um für die Standards die Extraktionsbedingungen denjenigen der Patientenproben anzugleichen.

Die Gläser mit dem Reaktionsgemisch wurden mit PTFE-Schraubverschlüssen (Pyrex, Fa. Kremmer-Kreiler) abgedichtet, 10 min lang auf dem RIA Rotator (Fa. Heidolph) gemischt und anschließend für 10 min bei 3.000 g (Varifuge rs, Fa. Heraeus Christ) zentrifugiert. Der Heptan-Isoamylalkohol-Überstand wurde daraufhin mit Pasteurpipetten in vorbereitete Gläser, ebenfalls mit PTFE-Schraubverschluß, die 3 ml 0,1 N HCl (Titrisol, Fa. Merck) enthielten, übergeführt. Der Schüttel- und Zentrifugationsvorgang wurde wiederholt, der Überstand abgesaugt und verworfen. Die im Glas zurückbleibende wäßrige Phase wurde mit 3 ml 2 N NaOH alkalisiert und mit 3 ml Lösungsmittel überschichtet. Nach erneuter Durchmischung und Zentrifugation wurde der Überstand mit Pasteurpipetten in Spitzbodengläser (Fa. Schott) übergeführt. Unter Stickstoffatmosphäre wurde die Lösungsmittelphase bei 40° C eingedampft, danach mit 200 µl Äthanol (Äthanol reinst, Fa. Merck) aufgenommen, nach kurzem Schütteln (Reax 1-R, Fa. Heidolph) erneut eingedampft und schließlich in 15 µl Äthanol aufgenommen. Ca. 6 µl wurden davon auf die Säule des Gaschromatographen injiziert.

Die Bestimmung von Alfentanil aus Vollblut wurde nur insoweit variiert, als vor dem ersten Extraktionsschritt die Patientenprobe mit Lösungsmittel versetzt für 60 min geschüttelt wurde. Nach Zugabe von NaOH und innerem Standard erfolgte die weitere Verarbeitung der Proben entsprechend den obigen Angaben.

Die Vorgänge während der beschriebenen Extraktionsschritte seien im folgenden kurz erklärt: Durch Zugabe von 2 N NaOH wird das Probengemisch im Reagenzglas für die 1. Extraktionsstufe alkalisiert. Statt

der von Gandolfi angegebenen 0,5 ml 2 N NaOH wurden 2 ml (bzw. 3 ml im 3. Extraktionsschritt) 2 N NaOH zugesetzt, da wir bei stärkerer Alkalisierung eine höhere Ausbeute von Alfentanil erzielen konnten. Aus der Betrachtung des Molekülaufbaus von Fentanyl und Alfentanil (Abb.6) wird ersichtlich, daß die Alfentanilbase über mehr Stickstoffatome verfügt, die mit großer Wahrscheinlichkeit Protonen aufnehmen können. Um nun zu erreichen, daß die Alfentanilbase möglichst vollständig als ungeladene Base vorliegt und somit möglichst vollständig in die organische Lösungsmittelphase wandert, ist eine stärkere Alkalisierung erforderlich als sie für die Deprotonierung des einen oder der zwei N-Atome im Fentanylmolekül benötigt wird.

Durch Alkalisierung erreicht man weiterhin eine Denaturierung und Ausfällung von Plasmaproteinen. Moleküle mit sauren Valenzen, z.B. langkettige Fettsäuren, liegen im alkalischen Milieu geladen vor und werden mit der wäßrigen Phase verworfen. Nach Ansäuerung mit 0,1 N HCl verbleibt Alfentanil nach Aufnahme von Protonen als jetzt geladenes Molekül in der wäßrigen Phase und wandert nach erneuter Alkalisierung mit 2 N NaOH wieder in die organische Phase, aus der es schließlich für die gaschromatographische Analyse gewonnen wird.

3.3. Meßbedingungen am Gaschromatographen

Die Alfentanilmessung erfolgt mit einem Hewlett-Packard 5840 A Gaschromatographen, der mit einem NP - FID ausgerüstet war. Es wurde eine 2 m x 2 mm (I.D.) Säule, belegt mit 3 % OV-17 auf Gas-Chrom Q,

80/100 mesh, genutzt. Die Injektortemperatur betrug 290° C, die Säulentemperatur 270° C und die Detektortemperatur 310° C. Als Trägergas wurde Helium mit einem Fluß von 20 ml/min zugeleitet. Der Wasserstofffluß betrug 4 ml/min, der Luftfluß 40 ml/min.

3.4. Auswertung der Chromatogramme

Unter den angegebenen Bedingungen ergab sich das in Abb. 7 aufgezeichnete Chromatogramm.

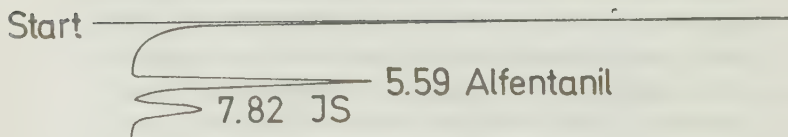
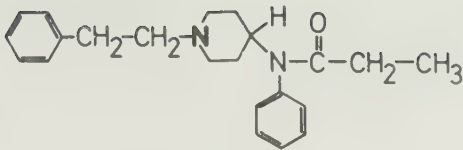
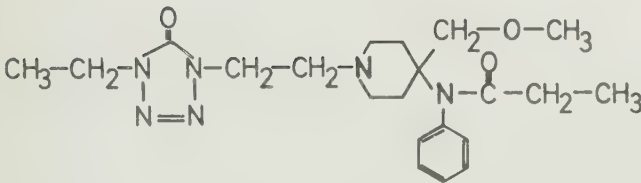


Abb. 7

Beispiel eines Chromatogramms, gewonnen aus der Analyse von Alfentanil aus Patientenplasma. Die Zahlen über den Peaks geben die Retentionszeiten ab Start an.



Fentanylbase



Alfentanilbase

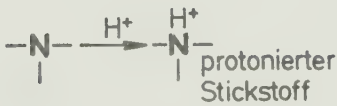


Abb. 6

Molekülstruktur der Alfentanil- und Fentanylbase mit besonderer Hervorhebung ihrer protonierbaren Stickstoffatome.

Anhand der ausgedruckten Flächenintegrale errechnete sich für das angegebene Beispiel ein Verhältnis der Fläche unter dem Alfentanilgipfel zu der unter dem IS-Gipfel von 2,499. An jedem Versuchstag wurden mehrere separate Standards mitbestimmt. Abb. 8 zeigt das Ergebnis sämtlicher Standardproben und die über Kurvenanpassung (HP-29-C-Rechnerprogramm) ermittelte Eichgerade.

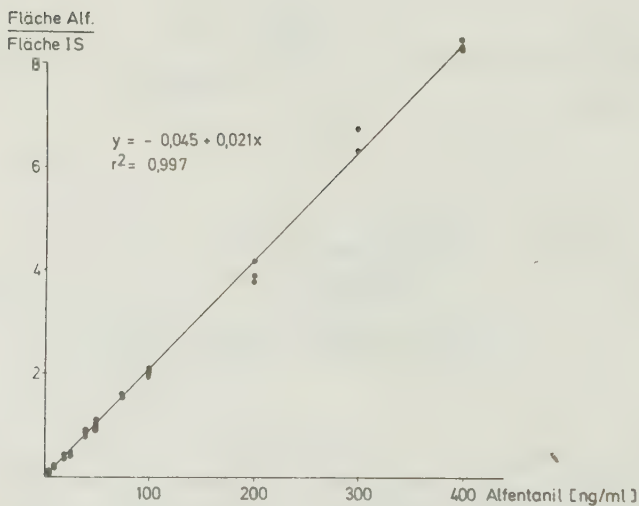


Abb. 8: Ergebnisse der Eichung von Alfentanil aus Plasma, bzw. Vollblut; die durch lineare Regression ermittelte Regressionsgerade, die zur Berechnung der Konzentrationen der Plasmaproben verwendet wurden, ist eingezeichnet.

Tab. 4

Statistische Parameter zur Gesamteichung von Alfentanil aus Plasma

Eingabemenge Alfentanil (ng)	Anzahl der Messungen n	Fläche Alf. IS	Mittelwert $\bar{x}$	Fläche Alf. IS	Standardabweichung S	Fläche Alf. IS	Variations- koeffizient VK(%)
5	6	0,073	0,073	0,016	0,016	21,92	
10	5	0,164	0,164	0,015	0,015	9,15	
20	3	0,380	0,380	0,010	0,010	2,63	
25	4	0,428	0,428	0,021	0,021	4,91	
40	4	0,853	0,853	0,063	0,063	7,39	
50	12	1,048	1,048	0,077	0,077	7,35	
75	3	1,563	1,563	0,047	0,047	3,01	
100	7	1,977	1,977	0,048	0,048	2,43	
200	3	3,950	3,950	0,229	0,229	5,80	
300	2	6,550	6,550	0,311	0,311	4,75	
400	3	8,370	8,370	0,099	0,099	1,18	

Die Eichung aus Standardlösungen, denen Vollblut zugesetzt war, ergab keine Abweichung von der aus Plasma ermittelten Eichgeraden; die Resultate sind in den Einzelmessungen der Abb. 8 enthalten. So wurde diese Eichgerade auch zur Bestimmung der Alfentanil-Vollblut-Konzentration bei den 3 Patienten benutzt, deren Alfentanilgehalt wir auch im Vollblut gemessen haben. Für die mit Hilfe dieser Eichgeraden ermittelten Konzentrationen der Patientenplasmen ergaben sich als geringste noch nachweisbare Menge 1,45 ng Alfentanil.

Aus Tab. 4 wird u.a. der Variationskoeffizient aller an mehreren Tagen gemessenen Eichpunkte ersichtlich, in dem sich vor allem die Konstanz der angewandten Methode und des gaschromatographischen Systems widerspiegelt.

4. Bestimmung der Thiopental-Plasma-Konzentrationen mittels gaschromatographischer Analyse

4.1. Extraktion von Thiopental aus Plasma

Der Extraktionsvorgang erfolgte nach der von van Hamme und Ghoneim (20) angegebenen Verfahrensweise.

Verwendet wurden mit Chromschwefelsäure gereinigte und mit Äthanol gespülte Gläser, die für die ersten beiden Extraktionsschritte mit PTFE-Schraubverschlüssen (Pyrex, Fa. Kremmer-Kreiler) abgedichtet wurden.

Für den ersten Schritt wurden zu 5 ml Toluol (Toluol, analytical grade, Baker^R analysed Reagent) als Lösungsmittel und 3 ml 1,5 M NaH_2PO_4 (aus Natrium-

dihydrogenphosphat - 1-hydrat zur Analyse, Fa. Merck) 0,5 ml der 1 - 20 min Patientenprobe und 1 ml der 30 - 600 min Proben sowie 2 ml einer Propanol-2-Lösung, die Butobarbitursäure (10 µg/ml) als inneren Standard enthielt, pipettiert. Statt Patientenprobenmaterial wurde den Standards, die zur Erstellung einer Eichkurve benötigt wurden, 1 ml der Standardlösung in Konzentrationen von 0,1; 0,5; 1; 5 und 10 µg/ml zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min lang durchmischt (RIA Rotator, Fa. Heidolph) und anschließend für 10 min bei 3.000 g (Varifuge rs, Fa. Heraeus Christ) zentrifugiert. Der Toluolüberstand wurde mit Pasteurpipetten abpipettiert in Gläser, die 4 ml 2,5 M NaOH (aus Natriumhydroxidplättchen p.A., Fa. Merck) enthielten. Nach erneuter Durchmischung und Zentrifugation wurde der Überstand abgesaugt und verworfen. Nach Ansäuerung mit 4 ml 3 M HCl (aus Salzsäure, mind. 25 % zur Analyse, Fa. Merck) wurde die wäßrige Phase mit 3 ml Toluol überschichtet. Der Schüttel- und Zentrifugationsvorgang wurde wiederholt. Der Überstand wurde nach diesem dritten und letzten Extraktionsschritt gewonnen, unter Stickstoffatmosphäre bei 40° C (in Spitzbodengläsern, Fa. Schott) eingedampft, in 15 µl Äthanol aufgenommen, und nach kurzem Schütteln (Reax 1-R, Fa. Heidolph) wurden ca. 6 µl auf die Säule des Gaschromatographen injiziert.

Thiopental verhält sich bei Alkalisierung bzw. Ansäuern des Reaktionsgemisches entgegengesetzt zu den für Alfentanil während der Extraktionen beschriebenen Vorgänge.

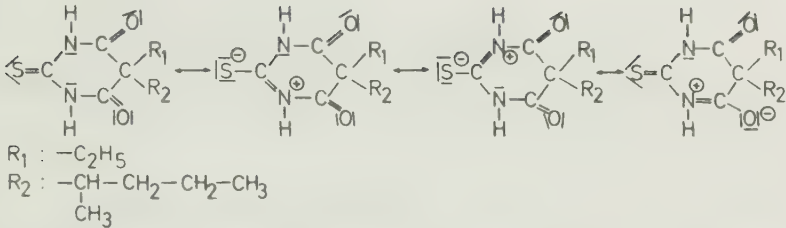
Nach Ansäuern mit 1,5 M NaH_2PO_4 liegt das Thiopentalmolekül positiv geladen vor. Diese Ladung ist

aber mesomeriestabilisiert, d.h. sie ist über mehrere Atome delokalisiert, "verschmiert", und daher relativ schwach wirksam (s. Abb. 9). Bei Verwendung von Toluol als Lösungsmittel wird durch dessen Methylgruppe ($-\text{CH}_3$) (s. Abb. 10), die einen positiv induktiven Effekt aufweist, eine elektrophile Substitution ermöglicht; d.h. durch die "elektronenspendende" Eigenschaft der Methylgruppe des Toluolmoleküls wird nach Anlagerung des im Säuren schwach positiv wirksamen Thiopentalmoleküls dessen positive Ladung noch weiter abgeschwächt (28). Dieser Effekt ist erwünscht, denn ein Thiopentalmolekül, gebunden an Toluol, das nach außen möglichst keine wirksame Ladung mehr aufweist, wandert überwiegend in die organische Lösungsmittelphase. Nach Alkalisierung mit 2,5 M NaOH wandert es als Molekül mit fixer negativer Ladung (s. Abb. 9) in die wäßrige Phase und liegt nach erneuter Ansäuerung mit 3 M HCl wieder in der organischen Lösungsmittelphase vor, aus der es schließlich für die gaschromatographische Analyse gewonnen wird. Die Entschwefelung von Thiopental soll bei diesem Extraktionsvorgehen nach Angabe von van Hamme und Ghoneim minimal gehalten werden können, während dabei störende endogene Substanzen weitgehend aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden.

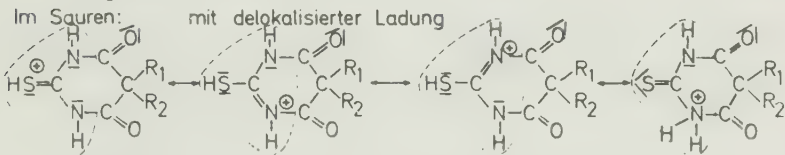
4.2. Meßbedingungen am Gaschromatographen

Die Thiopentalmessung erfolgt wie die Alfentanilmessung mit einem Hewlett-Packard 5840 A Gaschromatographen, der auch für diese Messung mit einem NP - FID ausgerüstet war. Die Verwendung eines Stickstoff-Phosphor-selektiven Flammenionisationsdetektors für Thiopental, das pro Molekül 2 Stickstoffatome

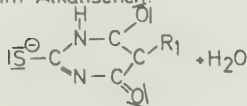
Im Neutralen:



Im Sauren:



Im Alkalischen:



Thiopentalsulfid mit fixer negativer Ladung

Abb. 9

Mesomere Grenzstrukturen des Thiopentalmoleküls und ihr Verhalten im sauren bzw. alkalischen Milieu. Das Zeichen $\leftrightarrow$ deutet an, daß der wirkliche Zustand zwischen diesen "Grenzstrukturen" liegt.

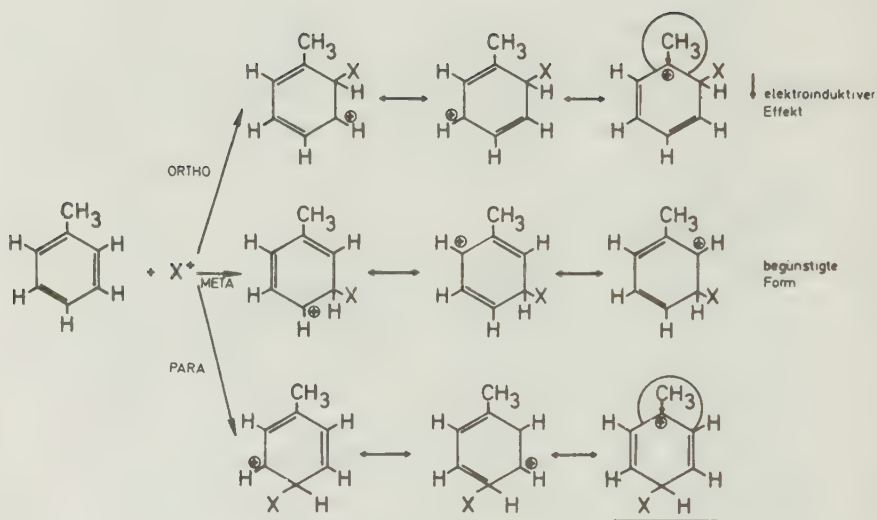


Abb. 10

Anlagerung von X^+ an Toluol, wobei X^+ z.B. dem im Sauren positiv geladenen Thiopentalmolekül entspricht.

enthält, wurde von Baker (1) empfohlen. Es wurde eine 1,2 m x 2 mm (I.D.) Säule benutzt, die entsprechend den Angaben von Sennello et al. (48) mit 3 % Poly A-103 auf Chromosorb W-HP, 80/100 mesh, belegt war.

Die Injektortemperatur betrug 230° C, die Säulentemperatur 210° C und die Detektortemperatur 300° C. Als Trägergas wurde Helium mit einem Fluß von 30 ml/min zugeleitet, als Brenngas Wasserstoff mit einem Fluß von 3 ml/min und Luft mit 50 ml/min.

4.3. Auswertung der Chromatogramme

Die Auswertung erfolgte entsprechend der unter 3.4. für Alfentanil angegebenen Weise. Ein typisches Chromatogramm zeigt Abb. 11, das nach der beschriebenen Methode aufgenommen wurde.

Pentobarbital, ein hypnotisch wirksamer Metabolit des Thiopentals, wurde in Standardproben in nahezu gleicher Konzentration wie in den Patientenproben gefunden. Wir konnten daher annehmen, daß in dem Zeitraum zwischen Probengewinnung und Probenverarbeitung keine wesentliche Umsetzung zu Pentobarbital stattgefunden hatte und die gemessenen Thiopentalkonzentrationen also den tatsächlichen zum Zeitpunkt der Blutentnahme vorhandenen entsprachen. Spuren von Pentobarbital, die sich während des Extraktionsvorganges bilden, haben auch van Hamme und Ghoneim in ihren Standardchromatogrammen gefunden. Abb. 12 zeigt das Ergebnis der über Kurvenanpassung (HP-29-C-Rechnerprogramm) ermittelten Eichgeraden aus allen mitgeführten Standardlösungen.

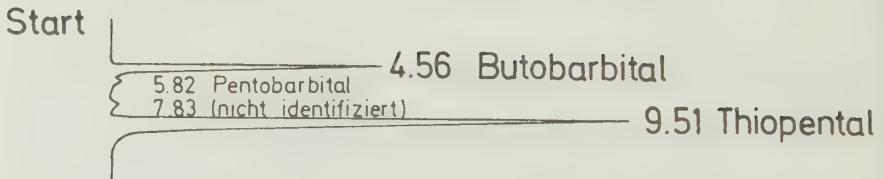


Abb. 11

Beispiel eines Chromatogramms, gewonnen aus der Analyse von Thiopental aus Patientenplasma.

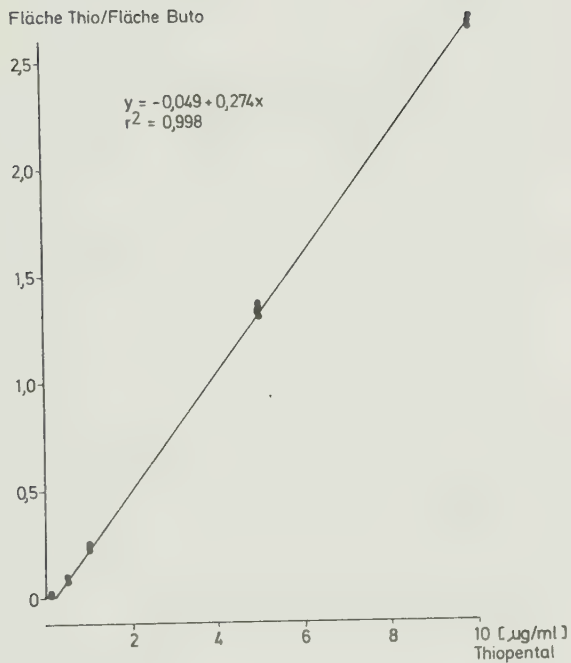


Abb. 12

Ergebnisse der Eichung von Thiopental aus Plasma, die Regressionsgerade ist entsprechend den Angaben zu Abb. 8 eingezeichnet.

Tab. 5

Statistische Parameter zur Gesamteichung von Thiopental aus Plasma

Eingabemenge Thiopental (μg)	Anzahl der Messungen n	Fläche Thio. Buto. Mittelwert $\bar{x}$	Fläche Thio. Buto. Standardabweichung S	Fläche Thio. Buto. Variationskoeffi- zient VK (%)
0,1	4	0,011	0,001	10,50
0,5	5	0,086	0,011	12,79
1	5	0,240	0,007	2,92
5	5	1,342	0,024	1,79
10	4	2,680	0,025	0,93

Aus Tab. 5 kann anhand statistischer Parameter die Güte der ermittelten Eichpunkte beurteilt werden.

Mit der angegebenen Methode wurden als geringste zu bestimmende Menge 210 ng Thiopental (berechnet als Natriumsalz) aus 1 ml einer nach 10 Stunden abgenommenen Patientenprobe gemessen. Aufgrund der ausgedruckten Flächenintegrale läßt sich eine theoretische untere Nachweisgrenze von Thiopental im Bereich von 1 - 2 ng/ml annehmen.

5. Bestimmungen der Plasmaproteinbindung von Alfentanil mittels Gleichgewichtsdialyse

5.1. Prinzip der Dialyse

Zur Bestimmung der Plasmaproteinbindung von Alfentanil wurde die Gleichgewichtsdialyse verwendet, nach Angaben von Scholtan (47) eine klassische Methode, die exakte quantitative Daten liefert. Um den Anteil einer Substanz, der im Plasma an Proteine gebunden wird, aus der gesamten in diesem Plasmavolumen vorhandenen Substanzmenge zu bestimmen, wird bei der Dialyse dieser Anteil räumlich abgetrennt. Das Prinzip dieses Trennungsprozesses beruht darauf, daß die freie, ungebundene Substanz eine semipermeable Membran passieren kann, während hochmolekulare Proteine mit den daran gebundenen Substanzteilen zurückgehalten werden. Unter der Voraussetzung gleicher Osmolarität und Wasserstoffionenkonzentration auf beiden Seiten der Membran entspricht nach Erreichen eines Gleichgewichtszustandes die Konzentration der Substanz, in unserem Falle des Alfentanils, auf der proteinfreien Seite der Konzentration des freien Alfentanils in der Proteinlösung.

Es gilt:

$$PPB = \left(1 - \frac{\text{Menge freies Alfentanil in der Proteinlösung}}{\text{Gesamtmenge Alfentanil in der Proteinlösung}}\right) \times 100 (\%)$$

Erklärung:

- PPB: Plasmaproteinbindung
- Menge freien Alfentanils in der Proteinlösung:
 $C_f \times V_1$, wobei C_f als Konzentration des Alfentanils in der proteinfreien Lösung bestimmt wurde und V_1 dem Volumen der Proteinlösung entspricht
- Gesamtmenge Alfentanil in der Proteinlösung:
 $C_p \times V_1$, wobei C_p als Konzentration des Alfentanils in der Proteinlösung gemessen wurde.

Nachdem die Menge in der Proteinlösung zuzüglich der in der proteinfreien Lösung gefundenen Menge der Gesamtmenge Alfentanil in den von uns untersuchten Patientenproben entsprach, konnten wir davon ausgehen, daß die Adsorption von Alfentanil an die Membran und die Wände der Dialysekammer zu vernachlässigen war.

5.2. Durchführung der Messungen

Wir verwendeten ein Dianorm^R-Gleichgewichts-Dialyse-System (Fa. Bachofer), bei dem eine semipermeable Membran (Fa. Bachofer, cellulose, Dialysis Membrane mw.- cut off 10.000) eine Teflon-Dialysezelle in zwei Zellhälften teilt. In die eine Hälfte wurde 1 ml der zu untersuchenden Plasmaproben einpipettiert. Verwendet wurden die Leerplasmaproben einiger Patienten, denen bekannte Mengen Alfentanil zugesetzt wurden, um Plasmakonzentrationen von 20, 40, 50, 100 und 200 ng/ml Alfentanil zu erreichen. Die andere Hälfte der Dialysezelle enthielt 1 ml Phosphatpuffer,

dessen pH-Wert und Osmolarität entsprechend den Plasmawerten eingestellt wurde. Die so gefüllten Dialysekammern wurden für 3 Stunden bei 37° C im Wasserbad unter kontinuierlicher Umdrehung (16/min) dialysiert. Meuldermans et al. (35) haben gezeigt, daß eine Dialysedauer von 2 - 3 Stunden zur Gleichgewichtseinstellung genügt. Aus den beiden Hälften wurden daraufhin 0,8 ml Plasmaproteinlösung bzw. 0,8 ml der proteinfreien Pufferlösung gewonnen. Die Alfentanilkonzentrationen beider Lösungen wurden mittels gaschromatographischer Analyse bestimmt.

6. Analyse der Plasmakonzentrationszeitverläufe und Berechnung pharmakokinetischer Parameter

6.1. Bestimmung der Koeffizienten und Exponenten einer polyexponentiell verlaufenden Kurve

Als Form der graphischen Darstellung der ermittelten Plasmakonzentrationsverläufe im Meßzeitraum wurde eine Auftragung gewählt, bei der die gemessenen Plasmakonzentrationen auf der logarithmischen Ordinate den Meßzeitpunkten auf der linearen Abszisse gegenübergestellt wurden. Aus dieser Art der Darstellung wurde ersichtlich, daß die aufgetragenen Meßpunkte um einen typischen Graphen streuen, der einem zwei- oder dreifach exponentiellen Kurvenverlauf entspricht. Die Streuung der Meßpunkte um den idealen Kurvenverlauf dürfte auf Meßungenauigkeiten, wechselnden hämodynamischen Gegebenheiten, die beispielsweise über eine schwankende Leberdurchblutung eine wenn auch nur in geringem Umfang diskontinuierliche Elimination des Arzneimittels aus dem Plasma bewirken, und ähnlichen nicht absolut konstanten

Größen im Organismus beruhen. Aus der Ermittlung der Eichgeraden (Abb. 8,12) ist uns die Verwendung einer linearen Regressionsanalyse geläufig, bei der eine Gerade so durch die Meßpunkte gelegt wird, daß die Summe der Quadrate der vertikalen bzw. der horizontalen Abstände der einzelnen Punkte von der Geraden (d.h. die Fehlerquadrate) möglichst klein werden (54). Analog dieser Verfahrensweise verwendeten wir jetzt ein Softwarepaket zur nichtlinearen, exponentiellen Regressionsanalyse (HP 9845 A, Non-linearer Regression Analysis, 09845 - 15044), um für den Plasmakonzentrationszeitverlauf die Kurve zu ermitteln, die die geringste Abweichung von den Meßpunkten aufweist.

Mathematisch läßt sich diese Kurve mit einer polyexponentiellen Gleichung beschreiben. Für einen biexponentiellen Kurvenverlauf gilt:

$$C_{pt} = A x e^{-\alpha t} + B x e^{-\beta t};$$

für einen dreifach exponentiellen:

$$C_{pt} = P x e^{-\pi t} + A x e^{-\alpha t} + B x e^{-\beta t},$$

wobei C_{pt} der Plasmakonzentration zu einem beliebigen Zeitpunkt t entspricht. P , A und B sind Koeffizienten mit der Einheit ng/ml bzw. µg/ml je nach verwendeter Plasmakonzentrationsangabe. π , α und β sind Exponenten, die im exponentiellen Ausdruck der Gleichung mit t multipliziert werden.

Mit der Angabe dieser Größen ist eine polyexponentiell verlaufende Kurve eindeutig charakterisiert.

Um eine optisch faßbare Deutung dieser Größen, Koeffizienten und Exponenten zu geben, sei auf Abb. 13 verwiesen.

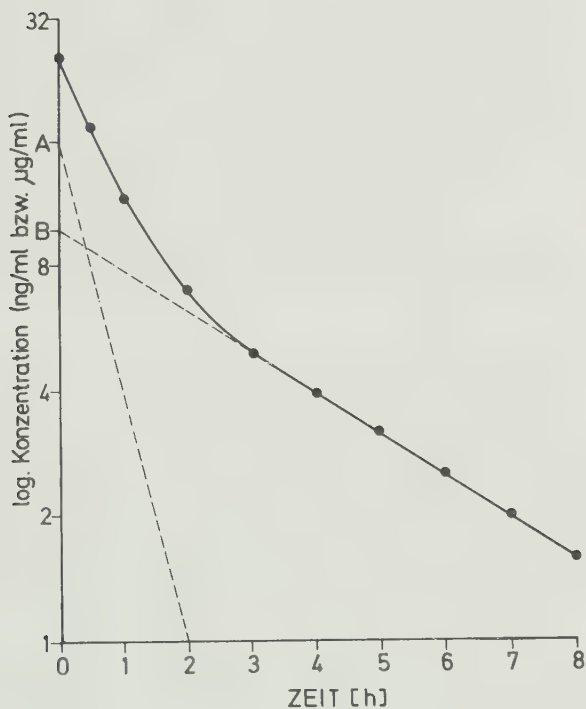


Abb. 13

Nach C.C. Hug "Pharmacokinetics of Drugs Administered Intravenously" (25): Beispiel eines biexponentiellen Konzentrationszeitverlaufs. Die mit Hilfe der Peeling-Technik ermittelten Geraden sind eingezeichnet, ihren Schnittpunkten mit der Ordinate entsprechen A und B.

Der im gegebenen Beispiel biexponentielle Kurvenverlauf läßt sich mit der sog. "Peeling-Technik" in zwei Geraden zerlegen. Der Endteil dieser Kurve verläuft gerade, und die Verlängerung bis zur y-Achse ergibt den Achsenschnittpunkt B, der Tangens des Steigungswinkel dieser Geraden ist β . Die terminale Phase dieser Kurve entspricht überwiegend Eliminationsvorgängen, die aber sofort nach der Injektion beginnen. Somit ist eine Rückextrapolation dieses Kurventeils auf den Zeitpunkt Null statthaft. Eine Verlängerung dieser Geraden über den letzten Meßpunkt hinaus ist nach Angaben von Hug nicht erlaubt, da sich das kinetische Profil über diesen Zeitpunkt hinaus möglicherweise noch ändern könnte (25).

Der Anfangs- oder sog. Distributionsteil der Kurve spiegelt die kombinierten Effekte aus Distribution und Elimination auf den Plasmakonzentrationszeitverlauf wider. Die Anteile der Distributionsvorgänge an diesem Kurvenverlauf können annähernd ermittelt werden, indem man den Betrag des Eliminationsprozesses subtrahiert, der durch die extrapolierte Gerade, charakterisiert durch die Geradengleichung $y = \beta x + B$, dargestellt ist. Die Differenzen zwischen den nach oben von der rückextrapolierten Geraden abweichenden Meßpunkten und dieser Geraden, im semi-logarithmischen Maßstab zu den entsprechenden Zeitpunkten aufgetragen, ergeben eine zweite Gerade, die durch ihren Schnittpunkt mit der Ordinate A und ihre Steigung α eindeutig festgelegt ist. Im Fall eines dreifach exponentiellen Kurvenverlaufs ließe sich entsprechend eine dritte Gerade konstruieren, der P als Schnittpunkt und π als Steigung entsprächen.

Diese manuelle graphische Methode zur Ermittlung der Koeffizienten und Exponenten ergibt grobe Schätzwerte für diese Größen, die dann mittels Computeranpassung optimiert werden. Um zu beurteilen, ob der Kurvenverlauf durch eine, zwei, drei oder mehrere Geraden richtig wiedergegeben wird, müssen nach Angaben von Wagner (55) die ermittelten Steigungen der Geraden betrachtet werden. Unterscheiden sich zwei Steigungen im Wert um mehr als das 2 - 5-fache, ist es gerechtfertigt, von zwei unterschiedlichen Geraden zu sprechen.

Bei der Anpassung der Meßdaten an den beschriebenen Kurvenverlauf handelt es sich nach Angaben von Wagner um ein Vorgehen, das unabhängig von irgendwelchen zugrundegelegten pharmakokinetischen Modellen Gültigkeit hat. Entsprechend seinem Vorschlag wurden die Plasmakonzentrationszeitverläufe der einzelnen Patienten je nach individuellem Kurvenverlauf durch zwei- oder dreifach exponentielle Gleichungen beschrieben, und die Meßdaten wurden nicht, wie Wagner es nennt, einem einheitlichen Kurventyp "aufgezwungen".

6.2. Berechnung pharmakokinetischer Parameter

Zur Berechnung pharmakokinetischer Parameter verwendeten wir von Niazi (37) und Wagner (55) angegebene Rechenwege, die den großen Vorteil besitzen, daß Parameter wie Verteilungsvolumina, Clearances und Halbwertszeiten unmittelbar aus den Koeffizienten und Exponenten eines polyexponentiellen Kurvenverlaufes berechnet werden können. Die Komplexität pharmakokinetischer Modelle kann dabei weitgehend außer

Betrachtung gelassen werden, wobei Wagner allerdings für einige seiner Parameter (z.B. V_{dss} , A_b , A_e) angibt, daß sie nur unter der Annahme Gültigkeit behalten, die Elimination des Pharmakons verlaufe ausschließlich aus dem zentralen Kompartiment. Der entscheidende Vorteil bleibt aber, daß der Gebrauch von Raten, die den Austausch des Pharmakons zwischen verschiedenen postulierten Kompartimenten angeben, sich bei unseren Berechnungen erübrigt. Die tatsächlich vorhandenen Austauschraten beeinflussen natürlich den Plasmakonzentrationszeitverlauf und sind daher in den daraus abgeleiteten Koeffizienten und Exponenten enthalten. Nur müssen sie nach der Methode von Niazi und Wagner nicht mehr zahlenmäßig erfaßt werden, was früher eine Definition von Kompartimenten nötig machte, in die hinein und aus denen heraus Pharmaka sich bewegen. Die Anzahl dieser Kompartimente, denen in der Regel weder anatomisch noch physiologisch klar definierbare Korrelate entsprechen, wurde durch den Kurvenverlauf bestimmt; zweifach exponentieller Kurvenverlauf entsprach zwei Kompartimenten, dreifach exponentieller drei Kompartimenten. Da die Messung unserer Pharmakakonzentrationen aber nur aus Plasma erfolgte, können wir gar nicht entscheiden, welche Raten zwischen wievielen Kompartimenten von Bedeutung für das kinetische Profil sind (56).

Wir haben nun die von Niazi und Wagner angegebenen Formeln in BASIC programmiert und damit folgende Parameter bestimmt:

- $t_{1/2\pi}$, $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$ (min), die Halbwertszeiten der verschiedenen Kurvenphasen, wobei $t_{1/2\beta}$, ermittelt aus der terminalen Kurvenphase, der Eliminationshalbwertszeit entspricht;

- $V_d(1)$, das Verteilungsvolumen zu einem beliebigen Zeitpunkt, berechnet auf der Basis der jeweiligen Plasmakonzentrationen, wobei V_c , Volumen des zentralen Kompartiments, dem Verteilungsvolumen zum Zeitpunkt 0 entspricht;
- $V_{dss}(1)$, das Verteilungsvolumen im sog. Steady State. Zu diesem Zeitpunkt besteht Verteilungsgleichgewicht zwischen arteriellem Plasma- und Gewebswasser. Nachfolgend sinkt die Plasmakonzentration durch Elimination etwas rascher als die Gewebkonzentration, bis sich ein neues sog. Pseudo-verteilungsgleichgewicht eingestellt hat;
- $V_{d\beta}$ oder $V_{darea}(1)$, das Verteilungsvolumen nach Einstellung des Pseudo-verteilungsgleichgewichts. Die Größe dieses Verteilungsvolumens ist von Eliminationsgeschwindigkeit und Rücktransportrate aus der Peripherie abhängig;
- Cl_p (ml/min) entsprechend der Plasmaclearance, wobei Cl_p dann der Gesamtkörperclearance entspricht, wenn Elimination nur aus dem zentralen Kompartiment postuliert wird;
- A_b (ng bzw. μg), "amount of drug in the body", bzw. $A_b\%$ als prozentualer Anteil der Menge des Pharmakons im Körper, ausgehend von der insgesamt injizierten Dosis zu einem beliebigen Zeitpunkt t ;
- A_e (ng bzw. μg), "amount of drug which has been eliminated from the body", bzw. $A_e\%$ als prozentualer Anteil der Menge des Pharmakons an der injizierten Gesamtdosis, der zum Zeitpunkt t aus dem Körper ausgeschieden ist;
- RVD_0 (l/min), die Rate, mit der $V_{d\beta}$ vom Zeitpunkt 0 aus angestrebt wird.

In die Berechnung von Cl_p , V_{dss} , V_d , A_d und A_e geht die Fläche unter der Plasmakonzentrationszeitkurve ein mit den Integrationsgrenzen 0 und ∞ . Die Extrapolation der Fläche über den letzten Meßzeitpunkt hinaus gegen ∞ ist für Alfentanil und Fentanyl unbedenklich, denn für diese beiden Pharmaka ist die Elimination nach 10 h weitgehend abgeschlossen. Ca. 1,5 % der injizierten Alfentanildosis befinden sich zu diesem Zeitpunkt noch im Körper und etwa 7 % der Fentanyldosis; jedoch etwa 35 % (eigene Ergebnisse) der Thiopentaldosis, woraus sich in der Aufarbeitung der Thiopentalmeßdaten eventuell ein geringfügiger Fehler ergeben kann.

III. ERGEBNISSE

1. Plasmakonzentrationszeitverläufe von Alfentanil Fentanyl und Thiopental

1.1. Tabellarische Darstellung der ermittelten Plasmakonzentrationen im Meßzeitraum

In Tab. 6 - 8 sind den jeweiligen Meßzeitpunkten die mittels gaschromatographischer bzw. radioimmunologischer Analyse ermittelten Plasmakonzentrationen von Alfentanil, Fentanyl und Thiopental zugeordnet ($\tilde{m}$ = Median, R = Spannweite).

1.2. Graphische Darstellung der Plasmakonzentrationszeitverläufe

Die Plasmakonzentrationen der drei untersuchten Pharmaka sind zu den jeweiligen Meßzeitpunkten in Abb. 14 - 22 für jeden Patienten entsprechend der

unter II.6.1. beschriebenen Darstellungsform aufgetragen (Für Alfentanil und Fentanyl sind die Plasmakonzentrationen in ng/ml angegeben, für Thiopental in µg/ml). Der mittels nichtlinearer, exponentieller Regressionsanalyse gefundene ideale Kurvenverlauf ist als durchgehender Kurvenzug dargestellt, um den die tatsächlichen Meßpunkte streuen.

2. Koeffizienten und Exponenten der polyexponentiellen Kurvenverläufe

Zur Charakterisierung der ermittelten Kurvenverläufe sind in Tab. 9 - 11 die Koeffizienten A und B, bzw. P, A und B und die Exponenten α und β , bzw. π , α und β angegeben. r^2 gilt dabei nach Angaben von Brown und Manno (8) als Maß der Güte, inwieweit der ermittelte Kurvenverlauf dem optimalen Kurvenverlauf durch die vorgegebenen Meßpunkte entspricht. In die Berechnung von r^2 (Quadrat des Korrelationskoeffizienten) geht die Summe der Abstandsquadrate zwischen den tatsächlich beobachteten Meßpunkten und den durch Regressionsanalyse für die jeweiligen Meßzeitpunkte ermittelten Kurvenpunkte ein.

3. Pharmakokinetische Parameter

3.1. Tabellarische Darstellung der ermittelten Halbwertszeiten, Verteilungsvolumina und Clearances

In den Tab. 12 - 14 sind die aus den Plasmakonzentrationszeitverläufen bestimmten Halbwertszeiten ($t_{1/2\pi}$, $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$), Verteilungsvolumina (V_c , V_{dss} , $V_{d\beta}$) und Clearances (Cl_p) aufgeführt.

Die pharmakokinetische Analyse zeigt, daß Alfentanil mit im Median 115,5 min eine kürzere Eliminationshalbwertszeit aufweist als Fentanyl mit 173,3 min. Die eindeutig längste Eliminationshalbwertszeit hat Thiopental mit 693,2 min. Aus einem Vergleich der errechneten Verteilungsvolumina wird ersichtlich, daß Alfentanil (7,7 l) und Fentanyl (6,0 l) ein annähernd gleiches zentrales Volumen haben gegenüber einem zentralen Volumen von 25,4 l für Thiopental. Für V_{dss} (Verteilungsvolumen im Steady State) und $V_{d\beta}$ (Volumen im Pseudoverteilungsgleichgewicht) gilt, daß Alfentanil die kleinsten Volumina (34,5 bzw. 48,1 l), Thiopental die größten (164,1 bzw. 211,5 l) aufweist; zwischen diesen beiden Werten liegt die Größe der Verteilungsvolumina für Fentanyl mit 77,0 bzw. 104,6 l.

Die Clearances unterscheiden sich bei allen drei Pharmaka unter Berücksichtigung ihrer Spannweiten nicht wesentlich, 308,1 ml/min für Alfentanil, 346,8 ml/min für Fentanyl, 277,0 ml/min für Thiopental ($\bar{m}$).

3.2. $A_D \%$ über die Zeit in graphischer Darstellung

Die Abb. 23 - 25 zeigen, wie die Menge des Pharmakons, ausgedrückt als prozentualer Anteil der injizierten Dosis ($A_D \%$), im Verlauf der Zeit im Körper abfällt und sich dem 1 %-Wert nähert. Um den typischen Kurvenverlauf zu zeigen, ist als durchgehender Kurvenzug der Verlauf eines Patienten dargestellt, dessen $A_D \%$ -Werte überwiegend im Median der 9 Patienten lagen. Der Bereich der Spannweite wird deutlich durch den jeweils angegebenen größten und kleinsten gefundenen Wert. Bei Alfentanil wird der 1 %-Wert ($\bar{m}$) nach etwa 11,5 h erreicht, bei Fentanyl nach 18,5 h, bei Thiopental erst nach 55 h.

3.3. A_e % über die Zeit in tabellarischer Darstellung

A_e % gibt den prozentualen Anteil der injizierten Gesamtdosis an, der zum Zeitpunkt t aus dem Körper eliminiert ist. Tab. 15 zeigt den Verlauf von A_e % über 10 h für den Patienten, dessen Werte überwiegend im Median aller untersuchten Patienten lagen.

50 % der injizierten Dosis sind für Alfentanil nach etwa 45 min, für Fentanyl nach etwa 2 h und für Thiopental nach etwa 5 h ausgeschieden. Zum Zeitpunkt der letzten Probenentnahme nach 10 h waren die injizierten Alfentanil- und Fentanylmengen weitgehend aus dem Körper eliminiert (98,23 bzw. 92,42 %); 35 % der injizierten Thiopentaldosis befanden sich zu diesem Zeitpunkt noch im Organismus.

3.4. Annäherung von V_c an $V_{d\beta}$ in graphischer Darstellung

Mit V_d wird das Verteilungsvolumen zu einem beliebigen Zeitpunkt t bezeichnet, das auf der Basis der jeweils gemessenen Plasmakonzentrationen berechnet wird. Nach Niazi (37) entspricht V_d zum Zeitpunkt 0 V_c , dem Volumen des zentralen Kompartiments, nach Einstellung eines Pseudoverteilungsgleichgewichts entspricht V_d $V_{d\beta}$. In Abb. 26 ist nun das Verteilungsvolumen V_d , das von V_c nach $V_{d\beta}$ strebt, als Funktion der Zeit dargestellt, wobei für jedes Pharmakon Medianwerte mit Spannweiten eingezeichnet sind.

Alfentanil, das das kleinste $V_{d\beta}$ anstrebt, hat dieses Volumen nach etwa 2 h ($\tilde{m}$) erreicht; Fentanyl, dessen $V_{d\beta}$ etwa doppelt so groß ist wie dasjenige von Alfentanil, hat es nach etwa 2,5 - 3 h erreicht; Thiopental, das das größte $V_{d\beta}$ aufweist, hat dieses

Volumen erst nach 7 - 8 h im Median erreicht, der größte ermittelte Wert für das Erreichen des $V_{d\beta}$ für Thiopental betrug 25 h.

3.5. RVD_0 in tabellarischer Darstellung

RVD_0 gibt nach Niazi (38) die Rate (Dimension l/min) an, mit der ein Pharmakon zum Zeitpunkt 0 sein Volumen verändert. Aus Tab. 16 ist ersichtlich, daß Alfentanil die kleinste Rate mit 0,82 ($\tilde{m}$) l/min aufweist, Fentanyl mit 4,09 die größte. Der RVD_0 -Wert für Thiopental liegt näher dem Alfentanilwert mit 1,80 l/min ($\tilde{m}$).

4. Vollblutkonzentrationszeitverläufe von Alfentanil und daraus ermittelter intraerythrozytärer Alfentanilgehalt

Bei 3 Patienten wurden die Alfentanilkonzentrationen mittels gaschromatographischer Analyse auch aus Vollblutproben ermittelt. Tab. 17 zeigt diese Vollblutkonzentrationszeitverläufe. Der Anteil Alfentanil ($A_{Alf\%}$), der sich von der insgesamt in einer Vollblutprobe gefundenen Alfentanilmenge im Erythrocytenvolumen befindet, errechnet sich folgendermaßen:

$$A_{Alf\%} = \left(\frac{c_{Alf\ B} - (1-Hk) \times c_{Alf\ P}}{c_{Alf\ B}} \right) \times 100,$$

wobei $c_{Alf\ B}$ der Alfentanilkonzentration in der Vollblutprobe, $c_{Alf\ P}$ der Alfentanilkonzentration in der entsprechenden Plasmaprobe entspricht, Hk gibt den Hämatokrit an. Da die durchgeführten Hk-Messungen aufgrund von Blutverlusten, zugeführten Infusionen und Erythrocytenkonzentrationen z.T. stärkere Schwankungen aufwiesen, wurde der für die Berechnung des intraerythrozytären Alfentanilgehalts zugrunde gelegte Hk-Wert aus mehreren Messungen gemittelt.

Es ergibt sich ein mittlerer intraerythrozytärer Alfentanilgehalt von 7 - 8 % der in der Vollblutprobe insgesamt enthaltenen Alfentanilmenge. Bei einer Plasmaeiweißbindung von etwa 89 % (Tab. 18) und einem intraerythrozytären Alfentanilgehalt von etwa 8 % verteilt sich die Alfentanilmenge in einer Vollblutprobe folgendermaßen: 82 % sind an Plasmaproteine gebunden, 10 % sind frei im Plasmawasser, 8 % sind im Erythrozyten (bei einem Hk von 30 - 40 Vol %). Bei Berücksichtigung von Meßungenauigkeiten darf der intraerythrozytäre Alfentanilgehalt dem Gehalt freien Alfentanils im Plasma gleichgesetzt werden.

5. Plasmaproteinbindungsrate von Alfentanil

Die aus dem Leerprobenmaterial einiger Patienten bestimmten Plasmaproteinbindungsrate sind in Tab. 18 den jeweils untersuchten Plasmakonzentrationsverhältnissen zugeordnet.

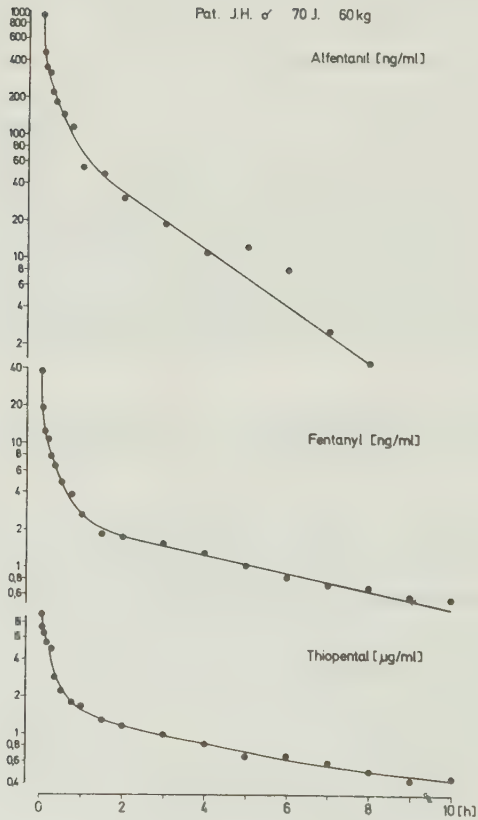


Abb. 14 - 22

Plasmakonzentrationszeitverläufe jedes Patienten von Alfentanil, Fentanyl und Thiopental. Für Alfentanil und Fentanyl sind Plasmakonzentrationen in ng/ml angegeben, für Thiopental in μ g/ml.

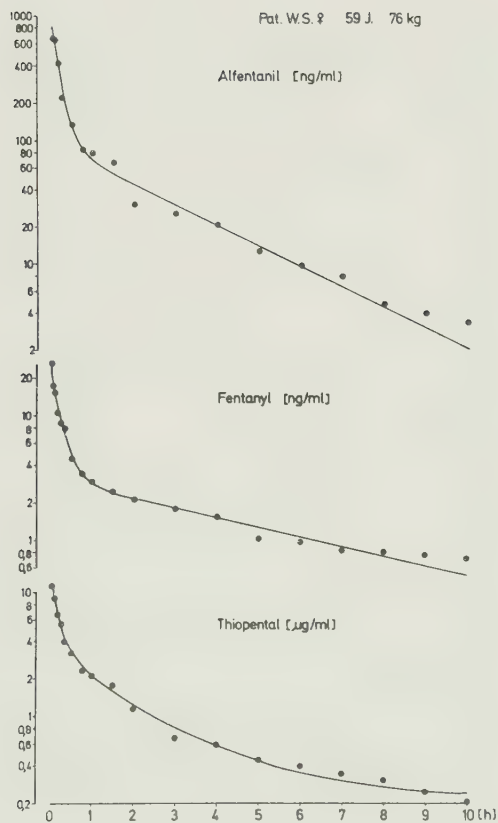


Abb. 15

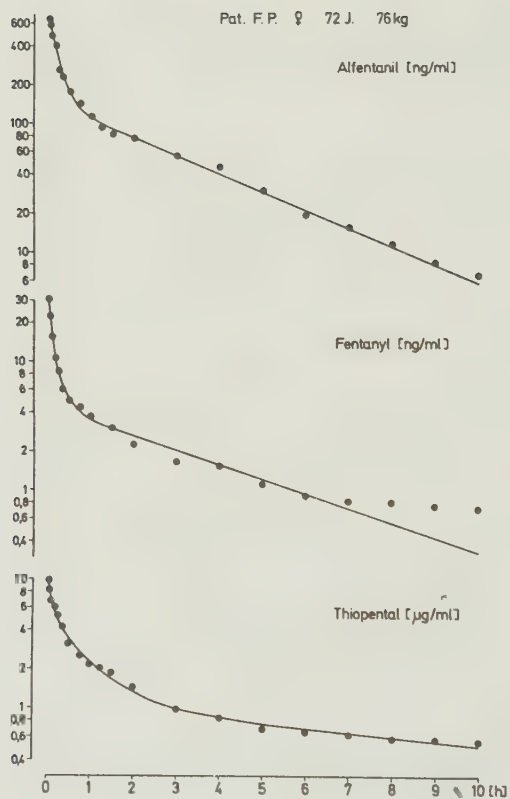


Abb. 16

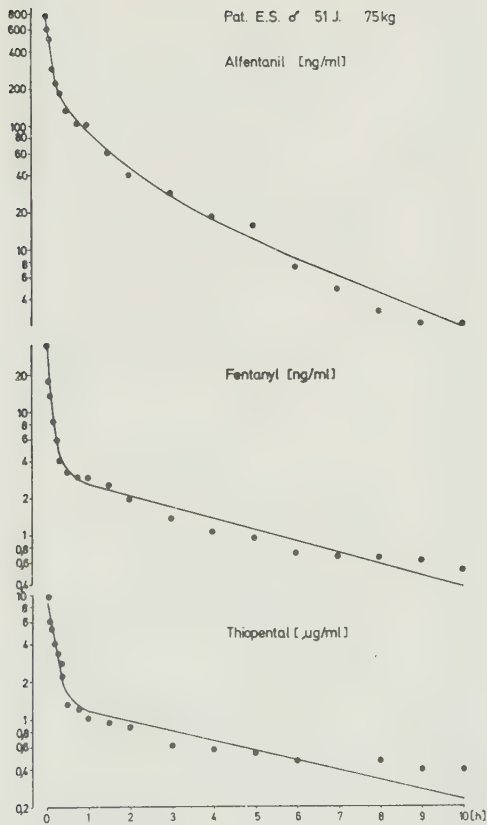


Abb. 17

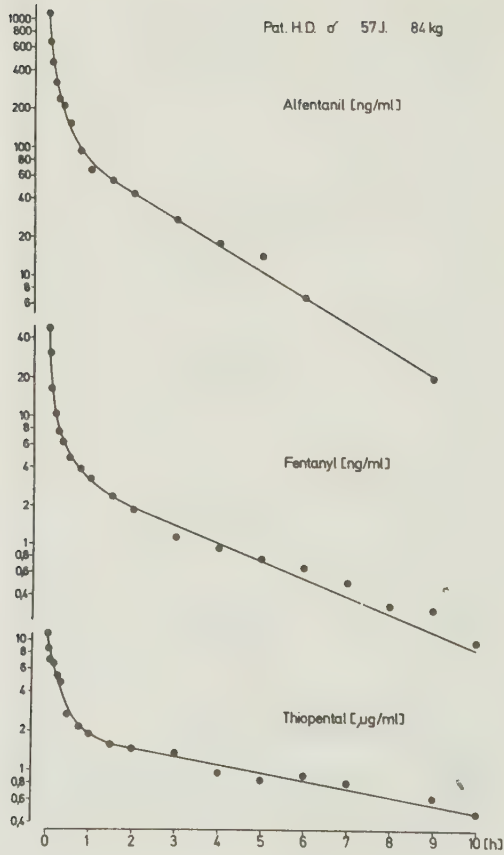


Abb. 18

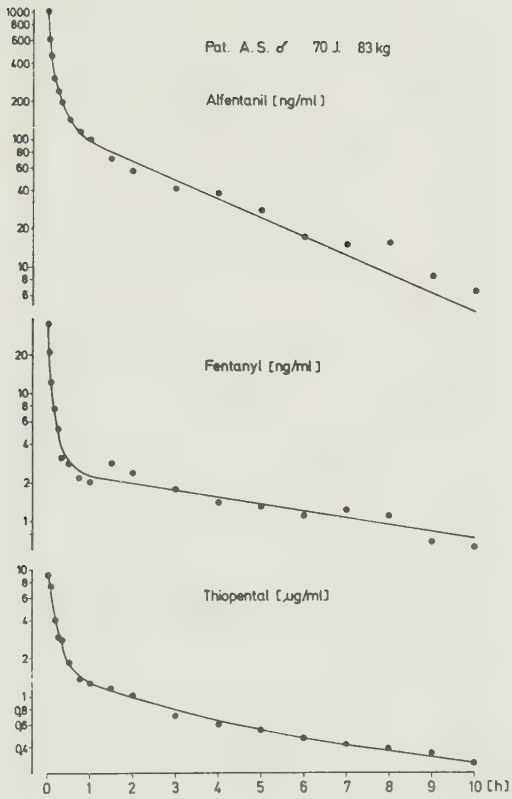


Abb. 19

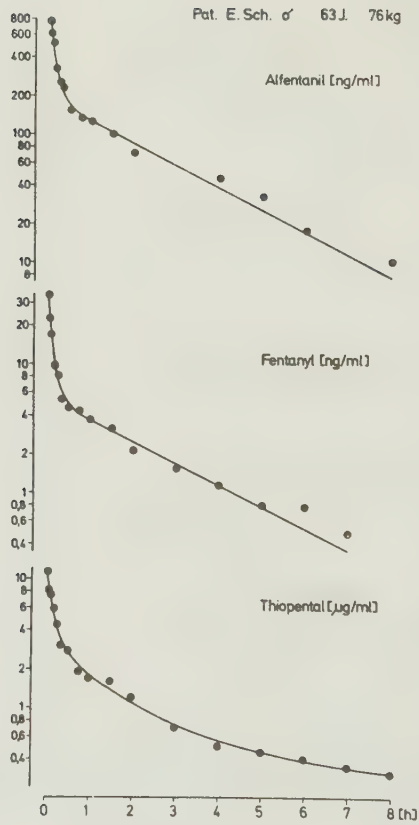


Abb. 20

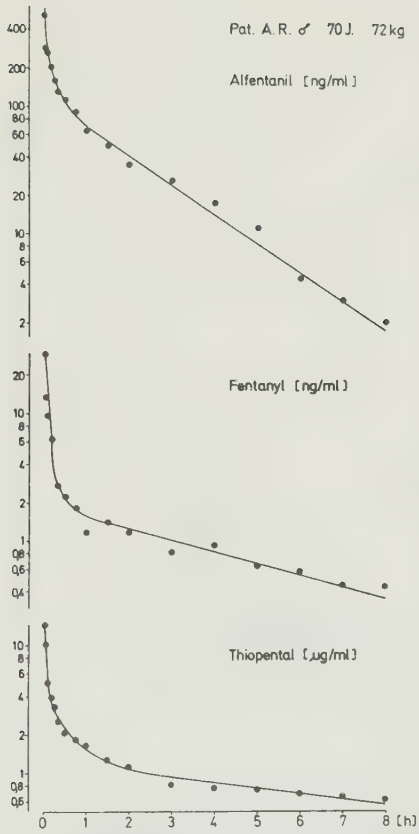


Abb. 21

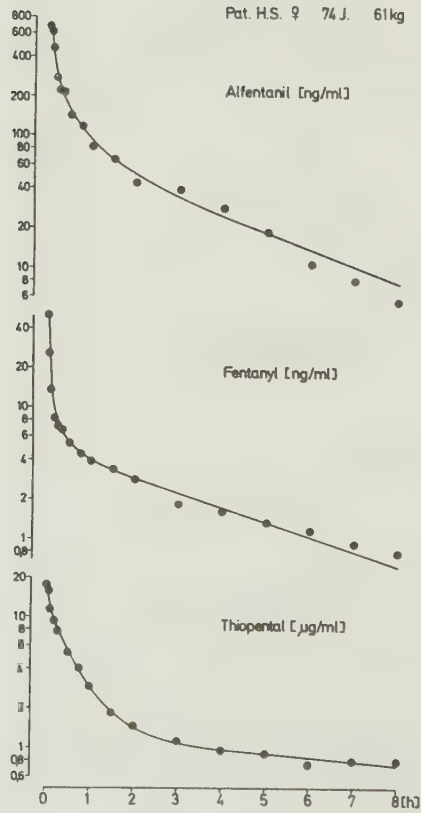


Abb. 22

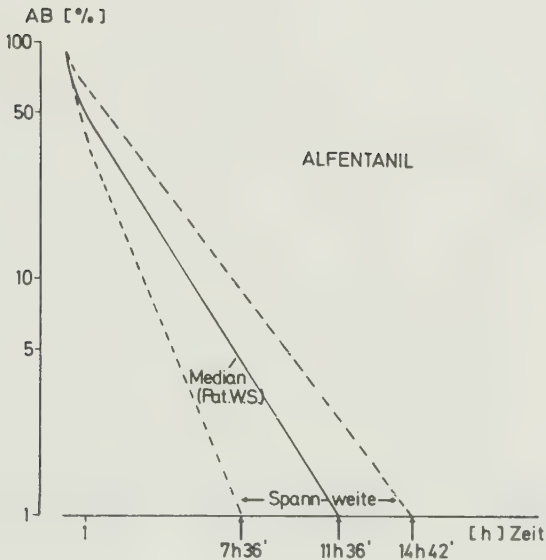


Abb. 23 - 25

Ab %, "amount of drug in the body", ausgedrückt als prozentualer Anteil der injizierten Dosis als Funktion der Zeit.

Zu beachten ist die unterschiedliche Zeitskala der drei Darstellungen; für Alfentanil und Fentanyl gilt auf der Zeitachse $1 \text{ cm} \hat{=} 1 \text{ h}$, für Thiopental hingegen $1 \text{ cm} \hat{=} 4 \text{ h}$.

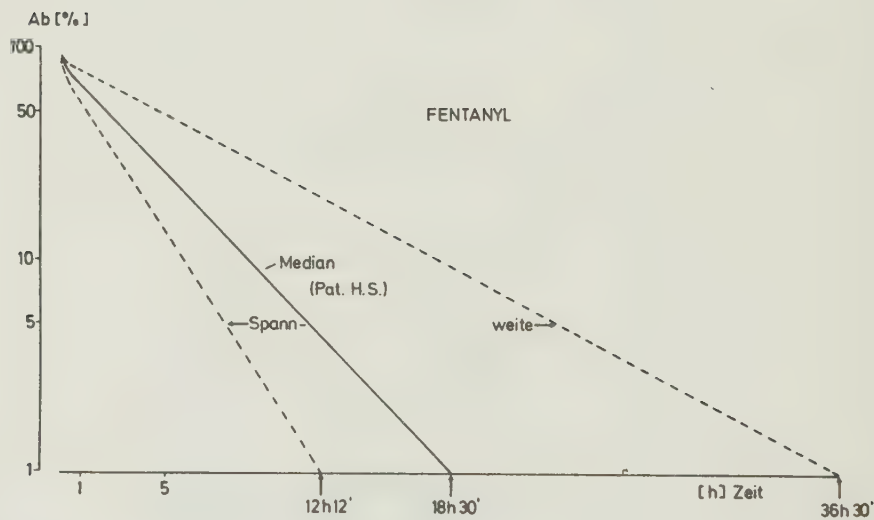


Abb. 24

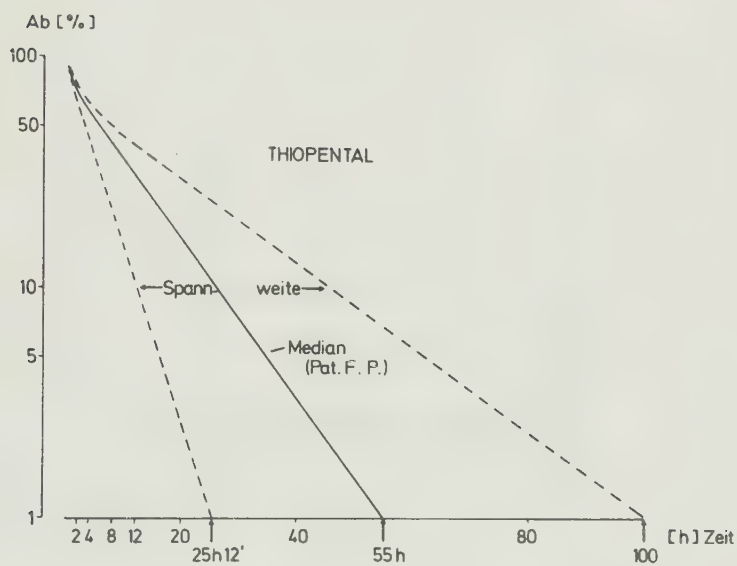


Abb. 25

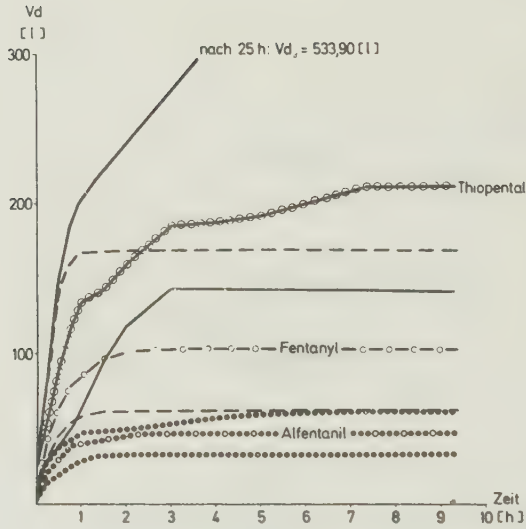


Abb. 26

Die Verteilungsvolumina von Alfentanil, Fentanyl und Thiopental als Funktion der Zeit.

Tab. 6

Alfentanilplasmakonzentrationen (ng/ml) im Meßzeitraum

Pat. min	J.H.	W.S.	F.P.	E.S.	H.D.	A.S.
1	913,46	809,00	654,81	778,36	1097,17	1012,10
2.5	462,06	670,53	597,34	611,81	670,01	628,26
5	356,03	655,41	490,08	505,00	468,80	456,93
10	315,56	429,26	406,64	296,36	322,53	305,49
15	221,07	225,82	266,15	226,18	239,70	243,09
20	183,18	212,55	231,73	185,18	208,80	195,79
30	145,81	135,84	175,19	135,90	151,93	146,08
45	115,27	85,16	143,02	107,55	93,96	116,26
60	54,17	80,75	112,58	107,04	67,21	100,98
90	48,12	68,04	82,55	61,92	54,68	72,12
120	30,38	31,30	77,06	40,89	43,98	57,66
180	18,95	25,75	56,85	29,87	27,63	42,47
240	11,26	21,13	46,03	18,98	17,95	39,59
300	12,87	12,85	30,46	16,03	14,39	28,70
360	8,29	9,96	19,50	7,37	6,65	17,84
420	2,66	8,07	15,61	4,92	-	15,63
480	1,45	4,81	11,75	3,20	-	16,18
540	-	4,06	8,35	2,59	1,66	8,99
600	-	3,44	6,74	2,60	-	6,74

Fortsetzung Tab. 6

Pat. min	E.Sch.	A.R.	H.S.	$\tilde{m}$	R
1	766,11	522,11	686,78	778,36	575,06
2,5	623,95	287,95	628,83	628,26	382,58
5	508,66	261,99	465,96	468,80	393,42
10	331,00	204,03	278,05	315,56	225,23
15	256,05	166,37	224,05	226,18	99,78
20	231,80	133,30	214,15	208,80	98,50
30	155,07	114,54	142,75	145,81	60,65
45	132,58	95,04	117,66	115,27	57,86
60	125,55	65,45	83,26	83,26	71,38
90	101,19	49,60	65,60	65,60	53,07
120	72,07	35,69	43,68	43,68	41,69
180	-	27,12	39,34	28,75	37,90
240	47,26	18,04	28,86	21,13	36,00
300	34,61	11,64	18,85	16,03	22,97
360	19,24	4,57	10,79	9,96	14,93
420	-	3,15	8,12	8,07	12,97
480	10,52	2,18	5,63	5,22	14,73
540	-	-	-	4,06	7,33
600	-	-	-	5,09	4,14

Tab. 7

Fentanylplasmakonzentrationen (ng/ml) im Meßzeitraum

Pat. min	J.H.	W.S.	F.P.	E.S.	H.D.	A.S.
1	37,46	26,33	30,51	34,34	48,10	35,83
2,5	18,92	17,20	22,75	17,85	31,74	21,33
5	12,47	15,27	15,43	13,30	16,25	12,24
10	10,56	10,67	10,40	8,42	10,28	7,78
15	7,82	8,83	8,34	5,97	7,52	5,39
20	6,58	8,01	6,02	3,79	6,14	3,13
30	4,80	4,54	4,89	3,24	4,75	2,83
45	3,87	3,45	4,48	2,95	3,84	2,22
60	2,64	3,00	3,78	2,96	3,25	2,03
90	1,86	2,50	3,00	2,59	2,38	2,90
120	1,74	2,16	2,24	1,96	1,83	2,42
180	1,54	1,80	1,64	1,37	1,12	1,80
240	1,30	1,55	1,51	1,07	0,92	1,41
300	1,04	1,05	1,10	0,95	0,73	1,31
360	0,83	0,99	0,90	0,71	0,65	1,11
420	0,72	0,84	0,82	0,67	0,50	1,28
480	0,69	0,82	0,81	0,66	0,33	1,11
540	0,58	0,78	0,76	0,62	0,31	0,70
600	0,56	0,73	0,72	0,52	0,17	0,64

Fortsetzung Tab. 7

Pat. min	E.Sch.	A.R.	H.S.	$\tilde{m}$	R
1	34,34	29,38	51,43	34,34	25,10
2,5	22,89	13,27	25,98	21,33	18,47
5	16,97	9,78	13,48	13,48	7,19
10	9,70	6,27	8,23	9,70	4,40
15	8,08	-	7,16	7,67	3,44
20	5,32	2,76	6,70	6,02	5,25
30	4,53	2,24	5,31	4,54	3,07
45	4,34	1,84	4,45	3,84	2,64
60	3,71	1,18	3,88	3,00	2,70
90	3,19	1,44	3,48	2,59	2,04
120	2,14	1,17	2,84	2,14	1,67
180	1,55	0,82	1,84	1,55	1,02
240	1,13	0,94	1,62	1,30	0,70
300	0,80	0,64	1,34	1,04	0,70
360	0,79	0,58	1,19	0,90	0,61
420	0,49	0,45	0,92	0,72	0,47
480	-	0,44	0,79	0,74	0,49
540	-	-	-	0,66	0,47
600	-	-	-	0,60	0,56

Tab. 8

Thiopentalplasmakonzentrationen ($\mu\text{g/ml}$) im Meßzeitraum

Pat. min	J.H.	W.S.	F.P.	E.S.	H.D.	A.S.
2	9,30	11,42	9,97	9,67	11,28	9,12
3,5	7,32	10,86	8,27	6,09	8,61	7,59
6	6,53	8,97	6,79	5,36	7,01	7,48
11	5,40	6,72	6,02	4,09	6,50	4,05
16	4,93	5,66	5,25	3,39	5,25	2,92
21	2,83	4,01	4,30	2,81	4,74	2,81
31	2,21	3,36	3,10	1,31	2,63	1,82
46	1,81	2,35	2,52	1,20	2,11	1,38
60	1,69	2,15	2,19	1,02	1,82	1,27
90	1,29	1,80	1,86	0,95	1,53	1,17
120	1,15	1,15	1,44	0,87	1,46	1,02
180	0,98	0,67	0,98	0,62	1,35	0,70
240	0,82	0,60	0,80	0,58	0,95	0,60
300	0,65	0,45	0,69	0,54	0,84	0,55
360	0,66	0,40	0,65	0,47	0,91	0,46
420	0,58	0,35	0,62	-	0,80	0,42
480	0,49	0,30	0,58	0,47	-	0,39
540	0,42	0,25	0,58	0,40	0,62	0,36
600	0,44	0,21	0,56	0,40	0,47	0,30

Fortsetzung Tab. 8

Pat. min	E.Sch.	A.R.	H.S.	$\tilde{m}$	R
2	11,38	14,71	17,81	11,38	8,69
3,5	8,02	10,04	15,91	8,27	9,82
6	7,52	5,11	11,42	7,01	6,31
11	5,96	3,90	9,38	5,96	5,48
16	4,46	3,32	7,81	4,93	4,89
21	3,01	2,52	-	2,92	2,22
31	2,75	2,08	5,36	2,63	4,05
46	1,90	1,81	4,01	1,81	2,81
60	1,70	1,68	2,92	1,70	1,90
90	1,60	1,27	1,86	1,53	0,91
120	1,20	1,13	1,49	1,15	0,62
180	0,70	0,80	1,13	0,80	0,73
240	0,50	0,76	0,95	0,76	0,45
300	0,45	0,73	0,91	0,65	0,46
360	0,40	0,69	0,76	0,65	0,51
420	0,35	0,65	0,80	0,60	0,45
480	0,31	0,62	0,80	0,48	0,50
540	-	-	-	0,41	0,33
600	-	-	-	0,42	0,35

Tab. 9

Koeffizienten und Exponenten der Plasmakonzentrationszeitverläufe für Alfentanil

	J.H.	W.S.	F.P.	E.S.	H.D.	A.S.	E.Sch.	A.R.	H.S.	$\bar{M}$	R
P (ng/ml)	1984,69	-	-	662,34	1183,66	1075,37	-	987,68	548,98	1031,53	1435,71
π^{-1} , (min ⁻¹)	1,42	-	-	0,17	0,78	0,93	-	1,34	0,17	0,86	1,25
A (ng/ml)	355,00	781,50	550,93	155,33	477,25	497,86	648,34	233,63	174,18	477,25	626,17
α^{-1} , (min ⁻¹)	0,06	0,09	0,09	0,02	0,08	0,10	0,14	0,09	0,03	0,09	0,12
B (ng/ml)	98,48	95,89	149,69	54,21	111,99	134,03	187,67	119,16	74,53	111,99	133,46
β^{-1} , (min ⁻¹)	0,009	0,006	0,005	0,005	0,008	0,006	0,007	0,009	0,005	0,006	0,004
r ²	0,998	0,991	0,997	0,998	0,999	0,999	0,998	0,975	0,996	-	-

Tab. 10

Koeffizienten und Exponenten der Plasmakonzentrationszeitverläufe für Fentanyl

	J.H.	W.S.	F.P.	E.S.	H.D.	A.S.	E.Sch.	A.R.	H.S.	$\bar{m}$	R
P (ng/ml)	61,31	36,50	21,38	70,63	55,16	37,62	44,62	68,03	75,43	55,16	54,05
T (min ⁻¹)	0,98	1,57	0,42	1,75	0,41	0,71	1,84	1,52	0,64	0,98	1,42
A (ng/ml)	12,75	16,92	13,07	20,65	8,56	16,80	25,65	13,90	7,29	13,90	18,36
α (min ⁻¹)	0,05	0,07	0,08	0,14	0,05	0,13	0,16	0,12	0,06	0,08	0,11
B (ng/ml)	2,49	3,15	4,44	3,24	3,55	2,63	5,43	1,91	4,83	3,24	3,52
β (min ⁻¹)	0,003	0,003	0,004	0,004	0,005	0,002	0,006	0,004	0,004	0,004	0,004
r ²	0,999	0,997	0,999	0,998	0,999	0,998	0,999	0,999	0,999	-	-

Tab. 11

Koeffizienten und Exponenten der Plasmakonzentrationszeitverläufe für Thiopental

	J.H.	W.S.	F.P.	E.S.	H.D.	A.S.	E.Sch.	A.R.	H.S.	$\tilde{m}$	R
P ($\mu\text{g/ml}$)	7,95	9,83	5,83	-	-	9,25	9,30	25,34	12,96	9,30	19,51
π (min^{-1})	0,08	0,09	0,13	-	-	0,10	0,12	0,43	0,29	0,12	0,35
A ($\mu\text{g/ml}$)	1,17	3,14	4,09	8,78	9,39	1,23	2,70	3,12	9,98	3,14	8,81
α (min^{-1})	0,006	0,010	0,019	0,110	0,07	0,006	0,012	0,033	0,028	0,012	0,104
B ($\mu\text{g/ml}$)	0,72	0,33	1,08	1,37	1,95	0,42	0,51	1,23	1,23	1,08	1,62
β (min^{-1})	0,0001	0,0005	0,0013	0,0029	0,0024	0,0007	0,0011	0,0016	0,0010	0,0011	0,0024
τ 2	0,986	0,998	0,992	0,961	0,978	0,989	0,983	0,996	0,998	-	-

Tab. 12

Halbwertszeiten, Verteilungsvolumina und Clearances von Alfentanil

	J.H.	W.S.	F.P.	E.S.	H.D.	A.S.	E.Sch.	A.R.	H.S.	$\bar{m}$	R
$t_{1/2T}$ (min)	0,49	-	-	4,08	0,89	0,75	-	0,52	4,08	0,82	3,59
$t_{1/2\alpha}$ (min)	12,16	7,70	7,70	38,51	9,24	7,22	4,95	7,88	25,67	7,88	33,56
$t_{1/2\beta}$ (min)	77,02	115,52	138,63	138,63	86,64	115,52	99,02	77,02	138,63	115,52	61,61
V_C (l)	2,46	8,66	10,85	8,60	4,74	4,86	9,09	5,37	7,65	7,65	8,39
V_{dss} (l)	23,08	34,48	35,39	36,68	32,23	38,12	29,70	39,09	32,69	34,48	16,01
$V_{d\beta}$ (l)	35,90	51,35	42,15	64,19	47,99	48,23	34,53	48,10	49,62	48,10	29,66
Cl_F (ml/min)	323,14	308,13	210,76	320,96	383,92	289,39	241,72	432,90	248,10	308,13	222,14

Tab. 13

Halbwertszeiten, Verteilungsvolumina und Clearances von Fentanyl

	J.H.	W.S.	F.P.	E.S.	H.D.	A.S.	E.Sch.	A.R.	H.S.	$\bar{m}$	R
$t_{1/2 \pi}$ (min)	0,71	0,44	1,65	0,40	1,69	0,98	0,38	0,46	1,08	0,71	1,31
$t_{1/2 \alpha}$ (min)	13,86	9,90	8,66	4,95	13,86	5,33	4,33	5,78	11,55	8,66	9,53
$t_{1/2 \beta}$ (min)	231,05	231,05	173,29	173,29	138,63	346,57	115,52	173,29	173,29	173,29	231,05
V_C (l)	4,70	8,06	11,73	4,79	7,49	8,73	6,02	5,15	4,18	6,02	7,55
V_{dss} (l)	77,04	93,22	72,72	92,07	71,20	146,31	58,33	127,72	53,16	77,04	93,15
$V_{d\beta}$ (l)	104,57	115,59	86,08	112,78	99,24	166,31	69,75	169,26	63,24	104,57	103,07
Cl_P (ml/min)	313,71	346,78	344,34	451,13	496,19	332,62	418,52	677,02	252,96	346,78	424,06

Tab. 14

Halbwertszeiten, Verteilungsvolumina und Clearances von Thiopental

	J.H.	W.S.	F.P.	E.S.	H.D.	A.S.	E.Sch.	A.R.	H.S.	$\tilde{m}$	R
$t_{1/2} T$ (min)	8,66	7,70	5,33	-	-	6,93	5,78	1,61	2,39	5,78	7,05
$t_{1/2} \alpha$ (min)	115,52	69,31	36,48	6,30	9,90	115,52	57,76	21,00	24,76	36,48	109,22
$t_{1/2} \beta$ (min)	693,15	1386,29	533,19	239,02	288,81	990,21	630,13	433,22	693,15	693,15	1147,27
V_C (l)	25,41	22,56	27,27	29,56	28,66	29,82	23,98	9,26	10,34	25,41	20,56
V_{dss} (l)	183,13	345,83	164,05	160,97	123,47	359,99	225,34	156,33	116,79	164,05	243,20
$V_{d\beta}$ (l)	246,46	553,90	211,54	187,33	143,05	517,31	355,98	186,37	153,27	211,54	410,85
Cl_p (ml/min)	246,46	276,95	275,01	543,25	343,32	362,12	239,81	298,19	153,27	276,95	389,98

1
80
1

Tab. 15

Ae %, prozentualer Anteil der injizierten Gesamtdosis von Alfentanil, Fentanyl und Thiopental, der zum Zeitpunkt t aus dem Körper eliminiert ist, als Funktion der Zeit in tabellarischer Darstellung.

Ae % min	Alfentanil		Fentanyl		Thiopental	
	Pat. W.S. ($\tilde{m}$)	R	Pat. H.S. ($\tilde{m}$)	R	Pat. F.P. ($\tilde{m}$)	R
1	3,42	6,21	4,67	5,23	0,97	1,76
5	14,67	10,23	11,64	8,61	4,25	3,72
10	24,67	13,05	15,19	9,52	7,39	4,87
15	31,66	15,68	17,99	13,62	9,89	5,76
20	36,71	17,98	20,43	15,58	11,99	6,27
30	43,51	21,55	24,59	18,97	15,51	6,88
45	49,92	24,70	29,73	22,71	19,77	8,05
60	54,64	26,14	34,12	25,28	23,25	9,38
90	62,23	26,53	41,74	28,60	28,68	11,29
120	68,46	25,51	48,35	30,69	32,83	12,32
180	77,99	22,10	59,38	33,07	39,09	15,93
240	84,65	18,21	68,05	34,67	44,05	19,28
300	89,29	14,56	74,86	34,47	48,37	21,93
360	92,55	11,41	80,23	33,17	52,29	24,47
420	94,79	8,83	84,45	31,24	55,88	26,35
480	96,36	6,75	87,76	28,97	59,19	27,80
540	97,46	5,12	90,37	26,58	62,26	28,83
600	98,23	3,82	92,42	24,18	65,09	30,19

Tab. 16

RVD₀ (l/min), die Rate, mit der Alfentanil, Fentanyl und Thiopental zum Zeitpunkt 0 ihr initiales Volumen verändern.

	RVD ₀ (l/min) für Alfentanil	RVD ₀ (l/min) für Fentanyl	RVD ₀ (l/min) für Thiopental
J.H.	2,54	3,42	1,42
W.S.	0,53	7,99	1,28
F.P.	0,70	2,68	1,80
E.S.	0,82	5,95	2,28
H.D.	2,18	2,07	1,33
A.S.	2,70	4,09	2,19
E.Sch.	0,76	6,44	1,81
A.R.	4,96	5,78	3,13
H.S.	0,70	2,07	1,58
$\tilde{m}$	0,82	4,09	1,80
R	4,43	5,92	1,85 [^]

Tab. 17

Vollblutkonzentrationsverläufe von Alfentanil und intra-erythrocytärer Alfentanilgehalt ($A_{\text{Alf}}\%$);

$C_{\text{Alf P}}$ entspricht Alfentanilplasmakonzentrationen;

$C_{\text{Alf B}}$ entspricht Alfentanilblutkonzentrationen.

ng/ml min	Pat.E.Sch.;Hkt=40Vol.%			Pat.A.R.; Hkt=30Vol.%		
	C _{Alf P}	C _{Alf B}	A _{Alf} %	C _{Alf P}	C _{Alf B}	A _{Alf} %
1	766,11	509,35	9,75	522,11	401,32	8,93
2,5	623,95	399,75	6,35	287,95	230,43	9,81
5	508,66	331,96	8,06	261,99	197,65	7,21
10	331,00	226,82	12,44	204,03	159,89	10,68
15	256,05	169,02	9,07	166,37	122,66	5,06
20	231,80	155,54	10,58	133,30	99,26	5,99
30	155,07	102,61	9,32	114,54	86,23	7,02
45	132,58	85,79	7,28	95,04	70,02	4,99
60	125,55	85,23	11,62	65,45	51,64	11,28
90	101,19	63,76	4,78	49,60	37,49	7,39
120	72,07	46,55	7,11	35,69	27,85	10,29
180	-	34,11	-	27,12	20,85	8,95
240	47,26	29,73	4,62	18,04	14,06	10,18
300	34,61	22,25	6,67	11,64	8,81	7,51
360	19,24	12,39	6,83	4,57	-	-
420	-	-	-	3,15	-	-
480	10,52	6,98	9,57	2,18	1,65	7,52
A _{Alf} %($\bar{x}$) : 8,27			A _{Alf} %($\bar{x}$) : 8,19			

Fortsetzung Tab. 17

ng/ml min	Pat. H.S.; Hkt = 35 Vol. %		
	C _{Alf P}	C _{Alf B}	A _{Alf} %
1	686,78	471,92	5,41
2,5	628,83	431,31	5,23
5	465,96	329,30	8,02
10	278,05	199,95	9,61
15	224,05	156,58	6,99
20	214,15	150,25	7,36
30	142,75	99,91	7,31
45	117,66	80,89	5,45
60	83,26	58,30	7,17
90	65,60	45,61	6,51
120	43,68	30,48	6,85
180	39,34	27,07	5,54
240	28,86	20,22	7,23
300	18,85	13,18	7,03
360	10,79	7,73	9,27
420	8,12	5,83	9,47
480	5,63	3,86	5,19

A_{Alf} % ($\bar{x}$) : 7,03

Tab. 18

Plasmaproteinbindungsrate von Alfentanil

Plasmakonz. Alfentanil (ng/ml)	Anzahl der Messungen n	PPB $\bar{m}$ (%)	PPB R (%)
20	2	91,64	2,02
40	1	90,59	-
50	4	83,30	2,51
100	7	90,72	9,03
200	6	89,18	6,56

IV. DISKUSSION

1. Unsere Ergebnisse pharmakokinetischer Parameter im Vergleich mit den von anderen Autoren ermittelten Resultaten

Bevor wir die auf der Basis unserer Meßergebnisse gewonnenen Werte für Halbwertszeiten, Verteilungsvolumina und Clearances in ihrer pharmakokinetischen Bedeutung und ihrer praktischen Relevanz für den klinisch tätigen Anästhesisten zu erklären, zu interpretieren und zu diskutieren versuchen, wollen wir diese Parameter, die den Weg und das "Schicksal" eines Pharmakons im Organismus und damit komplexe biologische und physiologische Prozesse kennzeichnen, mit den Angaben anderer Autoren über diese Größen vergleichen.

Diese Einordnung in den Rahmen der von anderen gefundenen Ergebnisse soll zeigen, inwieweit unsere pharmakokinetischen Parameter mit ihnen übereinstimmen, inwieweit es Unterschiede gibt und uns somit erlauben, eine Wertung unserer eigenen Ergebnisse vorzunehmen.

Bei diesem Vergleich erhebt sich die Frage, welche Ergebnisse überhaupt miteinander vergleichbar sind. Voraussetzen sollten wir dabei können, daß die angewandten analytischen Methoden geeignet waren, die tatsächlich vorhandenen Plasmakonzentrationen der Pharmaka zu messen und daß die Rechenwege zur Ermittlung pharmakokinetischer Parameter, denen wie unter II.6.2. ausgeführt, unterschiedliche theoretische Modelle und Vorstellungen von pharmakokinetischen Abläufen zugrunde gelegt sind, dennoch zu vergleichbaren Resultaten führen.

Für unsere eigene Methodik und rechnerische Analyse der Meßdaten haben wir Variationskoeffizienten, Nachweisgrenzen und mögliche Fehlerquellen angegeben, haben Probleme quantitativer und qualitativer Genauigkeit erkannt, sodaß wir annehmen müssen, daß gewissen Unterschieden im Vergleich verschiedener Ergebnisse meß- und rechentechnische Diskrepanzen zugrundeliegen.

Die Größe der untersuchten Patienten- bzw. Probandenkollektive, die Art der bei Patienten vorgenommenen Operationen, dabei angewandte Anästhesietechniken und ähnliche Faktoren dürften weiterhin für eine gewisse Variationsbreite in den Ergebnissen aller hier interessierenden Mitteilungen verantwortlich sein.

Da wir aber im Vergleich unserer Resultate mit denen anderer z.T. sehr gute Übereinstimmung fanden, wollen wir annehmen, daß die bisher genannten Faktoren bei unterschiedlichen Autoren in vergleichbarem Rahmen bleiben und bei der ohnehin z.T. großen interindividuellen Variation in der Größe pharmakokinetischer Parameter keinen entscheidenden Einfluß auf die zu vergleichenden Ergebnisse nehmen.

Als wichtige Faktoren, die die Verteilung von Pharmaka beeinflussen können, nennt Klotz (29) folgende Kriterien: Plasmaeiweißbindung, Gewicht und Körperoberfläche des Patienten, Verhältnis von Fett zu Nichtfettanteilen als Maß der Adipositas des Patienten, Geschlecht, physischen Streß, Schilddrüsenfunktion, Blutfluß und Auswurfleistung des Herzens, Alter und Interaktion mehrerer dem Patienten gleichzeitig verabreichter Pharmaka. Unterschiede hinsichtlich dieser Parameter könnten daher den Variationen

zwischen Patienten innerhalb eines untersuchten Kollektivs und den Unterschieden im Vergleich verschiedener Kollektive, die bezüglich einiger der genannten Faktoren in sich Homogenität aufweisen, zugrundeliegen. Wir wollen daher im folgenden Vergleich darauf achten, ob sich mittels Kriterien aus der oben genannten Aufzählung, die für den klinisch tätigen Anästhesisten leicht zu ermitteln sind, wie Alter, Geschlecht und Körpergewicht des Patienten, Übereinstimmung oder Unterschied im ermittelten kinetischen Profil erklären lassen.

Zusätzlich wollen wir im Hinblick auf mögliche Unterschiede die Dosierungsgröße der verabreichten Pharmaka berücksichtigen. Bedeutung scheint für gewisse Pharmaka, wie noch gezeigt werden wird, auch die Tatsache zu haben, ob die Untersuchung an chirurgischen Patienten oder gesunden Freiwilligen durchgeführt wurde.

Ergeben sich bei dieser vergleichenden Betrachtungsweise Hinweise auf den Einfluß einiger der genannten Faktoren hinsichtlich des pharmakokinetischen Verhaltens, könnte das dem Anästhesisten in der Praxis Anhaltspunkte für richtige Dosierung aufzeigen und die Prinzipien der praktischen Anwendung von Pharmaka beeinflussen.

1.1. Unsere Alfentanilergebnisse im Vergleich

In Tab. 19 sind die von uns für Alfentanil ermittelten pharmakokinetischen Parameter zahlenmäßig den Angaben anderer Autoren gegenübergestellt.

Legenden zu Tab. 19 - 21

Zahlenmäßiger Vergleich der von uns für Alfentanil (Tab. 19), Fentanyl (Tab. 20a + b) und Thiopental (Tab. 21) ermittelten pharmakokinetischen Parameter mit den Angaben anderer Autoren. In Tab. 20a werden unsere Fentanylsergebnisse den an chirurgischen Patienten ermittelten Größen anderer Autoren gegenübergestellt, in Tab. 20b den an gesunden Freiwilligen gewonnenen Daten.

Angaben über Alter und Körpergewicht der freiwilligen Probanden (Freiwillige = F) bzw. chirurgischen Patienten (Patienten = P) entsprechen bei unseren Ergebnissen dem Median. Für die pharmakokinetischen Parameter sind bei unseren Ergebnissen Medianwerte mit jeweils kleinstem und größtem gefundenen Wert angegeben; die Ergebnisse der anderen Autoren entsprechen Mittelwerten.

Verteilungsvolumina und Clearancen werden von einigen Autoren in l bzw. ml/min, von anderen in l/kg bzw. ml/min x kg angegeben. Die mit * versehenen Zahlen geben die Originalwerte der Autoren an; zur besseren Vergleichbarkeit wurden diese Werte soweit möglich in die jeweils entsprechende andere Angebotsform umgerechnet. Für ? liegen von den Autoren keine Angaben vor.

Zu Tab. 20 b

Die mit ° versehenen Angaben des Autors D. Fung entsprechen Berechnungen, denen die Annahme eines 3-Kompartimentmodells zugrunde gelegt war. Die nicht gekennzeichneten Ergebnisse dieses Autors wurden an denselben Patienten erstellt, jedoch auf der Basis eines 2-Kompartimentmodells berechnet.

Tab. 19

Autor, Alfentanildosis P/F	$t_{1/2} \gamma$	$t_{1/2} \alpha$	$t_{1/2} \beta$
Geschlecht, Alter, Körpergew.	(min)	(min)	(min)
Eigene Ergebnisse; 100µg/kg P	0,82	7,88	115,52
m.+w.; 63 J.; 76 kg	(0,49-4,08)	(4,95-38,51)	(77,02-138,68)
J.Bovill(4); 50 µg/kg P	1,31	9,4	93,7
m.+w.; 42 J.; 73 kg			
J.Bovill(4); 125 µg/kg P	1,06	14,4	93,8
m.+w.; 45 J.; 69 kg			
S.Bower(6); 170 µg F	-	-	97,8
m.+w.; 39 J.; 70 kg			
S.Bower(6); 1 mg F	-	-	95,4
m.+w.; 39 J.; 70 kg			
F.Camu(10); 120 µg/kg P	3,5	16,8	94
w.; 43 J.; 57,4 kg			
T.McDonnell(33); 200µg/kg P	-	8,2	103
w.; 30,3 J.; ?			
J. Schüttler (47); 5 mg F	-	-	70
m.+w.; 36 J.; 61,3 kg			
D.Stanski(49); 50 µg/kg ?	-	-	90
? ? ?			

Fortsetzung Tab. 19

V_c	V_{dss}	V_{d8}	Cl_p
(1)	(1)	(1)	(ml/min)
7,65	34,48	48,10	308,13
(2,46-10,85)	(23,08-39,09)	(34,53-64,19)	(210,76-432,90)
8,40	-	72,71	553,34
5,56	-	48,85	349,14
10,95*	27,23*	-	238,00*
12,33*	35,48*	-	344,33*
12,3*	-	58,1*	456*
-	-	-	-
10,2*	30,65*	33,3*	336,2*
-	-	-	-

Fortsetzung Tab. 19

V_c	V_{dss}	$V_{d\beta}$	Cl_p
(l/kg)	(l/kg)	(l/kg)	(ml/min·kg)
0,11	0,46	0,60	4,07
(0,06-0,14)	(0,38-0,54)	(0,45-0,86)	(2,77-6,01)
0,12*	-	0,99*	7,58*
0,08*	-	0,71*	5,06*
0,16	0,39	-	3,4
0,18	0,51	-	4,92
0,22*	-	1,03*	8,3*
0,19*	-	0,51*	5,02*
0,17	0,50	0,54	5,5
-	0,60	-	5,0

Betrachtet man die für unsere an 9 Patienten ermittelte Spannweite der pharmakokinetischen Größen, liegen die Ergebnisse aller aufgeführten Autoren größenordnungsmäßig in diesem von uns angegebenen Rahmen, obwohl wir das älteste Patientenkollektiv (Median 63 J) mit dem größten Körpergewicht (Median 76 kg) untersucht hatten. Auch in Bezug auf die verabreichte Alfentanildosis und die Tatsache, ob Patienten oder gesunde Probanden untersucht wurden, bestanden Unterschiede, die aber offensichtlich nicht zu Unterschieden in der Größe pharmakokinetischer Parameter führten.

Borel et al. (3) haben an Hunden den Einfluß von "high" und "low dose" Alfentanil auf das pharmakokinetische Verhalten untersucht und dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verabreichung analytischer und narkotischer Dosen gefunden. Bower (6), die denselben Probanden im Abstand von 3 Wochen 170 µg und 1 mg Alfentanil verabreichte, sah keine signifikanten Unterschiede in den kinetischen Größen, die auf Dosierungsunterschiede zurückzuführen waren.

In ihrer Arbeit wies Bower für ihr Kollektiv von 7 Probanden weiterhin nach, daß keine Korrelation zwischen dem Alter (24 - 60 J) oder dem Körpergewicht (54,9 - 83,8 kg) und einer pharmakokinetischen Größe bestand.

Die Befunde dieser Autoren stehen in Einklang mit der Tatsache, daß wir im Vergleich trotz unterschiedlicher Patientencharakteristika, Dosierungsgrößen, Untersuchungsbedingungen u.a. keine wesentlichen Unterschiede der Ergebnisse pharmakokinetischer Parameter finden konnten.

Auch die Anwendung unterschiedlicher Inhalationsnarkotika, Bovill et al. (4) verabfolgten ihren Patienten Lachgas und Halothan oder Enfluran, Camu et al. (10) Lachgas und Halothan, Mc Donnell (34) Lachgas und Enfluran, wir Enfluran, scheint die Größe pharmakokinetischer Parameter für Alfentanil weitgehend unbeeinflusst zu lassen.

Für Alfentanil haben wir auch die Plasmaeiweißbindungsrate, d.h. den Anteil des Pharmakons, der im Plasma an Proteine gebunden wird, und den intraerythrozytären Gehalt ermittelt und wollen diese Ergebnisse im Vergleich mit den Angaben anderer Autoren beurteilen.

Die Plasmaproteinbindung liegt für die von uns untersuchten Plasmakonzentrationen von 20 - 200 ng/ml im Mittel bei 89 %. S. Bower (6) hat in diesem Plasmakonzentrationsbereich für Alfentanil ebenfalls eine Bindungsrate von 89 % ermittelt. Auch die von Meuldermans (35) angegebene PPB von 92 % bestätigt unser Ergebnis.

Für den intraerythrozytären Alfentanilgehalt haben wir an 3 untersuchten Patienten einen mittleren Wert von 7,8 % gefunden. Von Meuldermans liegt eine Angabe über das Verhältnis von Plasma- zu Vollblutalfentanilkonzentrationen vor in der Größe von 1,59. Bei der Berechnung dieses Wertes aus unseren Meßdaten ergibt sich ein Verhältnis von Alfentanilgehalt im Plasma zu dem im Vollblut gemessenen von im Mittel 1,43. Der kleinste von uns gefundene Wert liegt bei 1,30, der größte bei 1,59 und läßt sich gut mit den Ergebnissen von Meuldermanns in Deckung bringen.

Bower gibt die Verteilung des Pharmakons zwischen Plasma und Erythrozyten betreffend einen Wert an, nämlich den Verteilungskoeffizienten λ_{RP} , der das Verhältnis von Alfentanil in einer Volumeneinheit Erythrozyten zu der Alfentanilmenge in einer gleich großen Volumeneinheit Plasma kennzeichnet. Bower ermittelt dafür eine Größe von 0,14, Meuldermans von 0,12. Unser Ergebnis für λ_{RP} liegt im Mittel der 3 Patienten bei 0,16 und läßt sich daher in die von den anderen Autoren vorgegebene Größenordnung einreihen.

1.2. Unsere Fentanylsergebnisse im Vergleich

Aus der Art der tabellarischen Darstellung unserer Fentanylsergebnisse im Vergleich mit den Resultaten anderer Autoren wird ersichtlich, daß wir einen Unterschied zwischen den an chirurgischen Patienten und den an gesunden Freiwilligen gewonnenen Daten zu erkennen glauben. In Tab. 20 a sind unsere Ergebnisse den an chirurgischen Patienten ermittelten Resultaten gegenübergestellt, in Tab. 20 b den aus der Analyse der Meßdaten an gesunden Freiwilligen erstellten Werten. Betrachten wir alle aufgeführten Ergebnisse in dem Rahmen, der durch die Spannweite unserer Werte abgesteckt ist, sehen wir z.T. deutlich in ihrer Größenordnung differierende Parameter, die die Charakteristik des Medikaments entscheidend beeinflussen können.

Tab. 20 a

Autor, Fentanyl-dosis P/F	$t_{1/2 \pi}$	$t_{1/2 \alpha}$	$t_{1/2 \beta}$
Geschlecht, Alter, Körpergew.	(min)	(min)	(min)
Eigene Ergebnisse; 6 µg/kg P	0,71	8,66	173,29
m.+w.; 63 J., 76 kg	(0,38-1,69)	(4,33-13,86)	(115,52-346,57)
J.Hengstmann (22); 0,5 mg P	-	-	141
w.; 32,2 J.; 62,2 kg			
R.Schleimer (45;14); 3 µg/kg P	1,19	7,70	86,63
m.+w.; 28-69 J.; -			
R.Schleimer (45;14); 15 µg/kg P	1,63	21,00	346,50
m.+w.; 28-69 J.; -			
J.Bentley (2); 10 µg/kg P	-	-	265
m.+w.; 36 J.; -			
J.Bentley (2); 10 µg/kg P	-	-	945
m.+w.; 67 J.; -			

Fortsetzung Tab. 20 a

V_c	V_{dss}	$V_{d\delta}$	Cl_p
(1)	(1)	(1)	(ml/min)
6,02	77,04	104,57	346,78
(4,18-11,73)	(53,16-146,31)	(63,24-166,31)	(252,26-677,02)
4,4*	-	77	428*
3*	30*	46*	370*
9*	118*	141*	280*
-	-	-	991*
-	-	-	275*

Fortsetzung Tab. 20 a

V_c	V_{dss}	V_{dB}	Cl_p
(l/kg)	(l/kg)	(l/kg)	(ml/min.kg)
0,08	1,23	1,50	5,23
(0,06-0,15)	(0,77-1,77)	(0,92-2,35)	(1,63-9,40)
0,07	-	1,24	6,88
-	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-

Tab. 20 b

Autor, Fentanyl-dosis P/F	$t_{1/2 T}$	$t_{1/2 \alpha}$	$t_{1/2 \beta}$
Geschlecht, Alter, Körpergew.	(min)	(min)	(min)
Eigene Ergebnisse; 6 $\mu\text{g/kg}$ P	0,71	8,66	173,29
m.+w.; 63 J.; 76 kg	(0,38-1,69)	(4,33-13,86)	(115,52-346,57)
S.Bower (6); 170 μg F	-	-	185,4
m.+w.; 40 J.; 70 kg			
S.Bower (5); 200 μg F	-	-	-
- - -			
D.McClain (32); 3,2 $\mu\text{g/kg}$ F	1,76	13,4	346
m.; 22-29 J.; 79 kg			
D.McClain (32); 6,4 $\mu\text{g/kg}$ F	1,65	13,4	219
m.; 22-29 J.; 75,4 kg			
D.Fung (14); 2 $\mu\text{g/kg}$ F	-	4,1	160
m.+w.; 23,3 J.; 75 kg			
D.Fung° (14); 2 $\mu\text{g/kg}$ F	3,2°	28°	750°
m.+w.; 23,3 J.; 75 kg			
D.Fung (14); 4 $\mu\text{g/kg}$ F	-	4,9	119
m.+w.; 23,7 J.; 68 kg			
D.Fung° (14); 4 $\mu\text{g/kg}$ F	3,0°	25°	853°
m.+w.; 23,7 J.; 68 kg			

Fortsetzung Tab. 20 b

V_c	V_{dss}	V_{dB}	Cl_p
(1)	(1)	(1)	(ml/min)
6,02	77,04	104,57	346,78
(4,18-11,73)	(53,16-146,31)	(63,24-166,31)	(252,26-677,02)
59,7*	335,40*	-	1530,83*
59,47*	-	189,42*	694,67*
25,60	-	340,49	698
26,84	-	300,85	956
10*	63*	75*	320*
9*°	137*°	157*°	140*°
24*	69*	76*	440*
19*°	182*°	202*°	160*°

Fortsetzung Tab. 20 b

V_c	V_{dss}	V_{dB}	Cl_p
(l/kg)	(l/kg)	(l/kg)	(ml/min·kg)
0,08	1,23	1,50	5,23
(0,06-0,15)	(0,77-1,77)	(0,92-2,35)	(1,63-9,40)
0,85	4,79	-	21,87
-	-	-	-
0,32*	-	4,31*	8,84*
0,36*	-	3,99*	12,68*
0,13	0,84	1,00	4,27
0,12°	1,83°	2,09°	1,87°
0,35	1,01	1,12	6,47
0,28°	2,68°	2,97°	2,35°

Als Beispiel sei auf den Unterschied zwischen dem bei unseren Patienten gefundenen Clearancewert von 347 ml/min ($\bar{m}$) und dem von Bower (6) angegebenen Wert von 1531 ml/min hingewiesen. S. Bower ordnet aufgrund ihres Befundes Fentanyl in die Gruppe der "high-clearance" Substanzen ein, da ihr Clearancewert dem Leberblutfluß von im Mittel 1500 ml/min nahekommt. Es sei darauf hingewiesen, daß Bower selbst in einer früher veröffentlichten Arbeit (5) einen Clearancewert von 695 ml/min ermittelt hat. Unser Clearancemedianwert weist auf eine deutlich niedrigere hepatische Extraktionsrate hin und läßt Fentanyl entsprechend den Angaben von Rietbrock (44) in die Gruppe der "low-clearance" Substanzen einreihen. Auf eine detaillierte Beschreibung des Begriffes der hepatischen Extraktionsrate, auch im Hinblick auf zugrunde gelegte Plasma/Vollblutverteilungskoeffizienten sei an späterer Stelle verwiesen. Hier wollen wir nur darauf aufmerksam machen, daß sich aus dem Vergleich der Fentanylergebnisse doch erhebliche Unterschiede ersehen lassen, die wir im folgenden, soweit möglich, zu analysieren versuchen wollen.

Gute Übereinstimmung liefern unsere Ergebnisse mit denen des Autors Hengstmann (22), der seine Werte ebenfalls an einem chirurgischen Patientenkollektiv ermittelt hat. Seine Patienten waren jedoch wesentlich jünger, wiesen ein geringeres Körpergewicht auf und erhielten eine höhere Fentanyl dosis.

Bezüglich der Abhängigkeit pharmakokinetischer Parameter von der verabreichten Fentanyl dosis, erklären sowohl Mc Clain (33) als auch Fung (14), daß sie in ihren Probandenkollektiven Dosisunabhängigkeit der Parameter ermitteln konnten.

Keinen Bezug konnten Bower (6) und Fung (14) zwischen Körpergewicht und einer der pharmakokinetischen Größen herstellen.

Der Einfluß des Alters auf die Pharmakokinetik von Fentanyl wird in der uns zur Verfügung stehenden Literatur unterschiedlich bewertet. Während Bower und Fung keine Altersabhängigkeit nachweisen konnten, berichtet Bentley (2) über eine im Alter deutlich zunehmende Eliminationshalbwertszeit für Fentanyl, die er auf eine im Alter herabgesetzte Clearance zurückführt. Sein an Patienten ermittelter Wert für das Kollektiv der im Mittel 67-Jährigen unterscheidet sich in der Eliminationshalbwertszeit (945 min) gänzlich von dem an unseren im Median 63-jährigen Patienten gefundenen (173 min), sein niedriger Clearancewert (275 ml/min) liegt an der unteren Grenze der von uns angegebenen Spannweite. Aus unserer Sicht läßt sich die Frage nach der Altersabhängigkeit nicht klar beantworten und die Möglichkeit, eine eindeutige Aussage abzugeben, die für klinische Aspekte durchaus von Interesse wäre, bedürfte des Vorliegens weiterer Untersuchungsergebnisse.

Vergleichen wir nun die in Tab. 20 a mit den in Tab. 20 b aufgeführten Ergebnissen, zeigt sich bezüglich der Halbwertszeiten in beiden Kollektivgruppen kein deutlicher Unterschied. Eine Ausnahme stellt der hohe $t_{1/2\beta}$ -Wert von Bentley dar, auf den bereits eingegangen wurde, und Werte von Fung, die er unter bestimmten rechenanalytischen Methoden bestimmen konnte. Fung gibt für seine Meßdaten sowohl pharmakokinetische Parameter an, die auf der Basis eines 2-Kompartiment-Modells berechnet wurden, als auch solche Parameter, denen in der Berechnung ein

3-Kompartiment-Modell zugrunde gelegt war. Zwischen beiden Berechnungsarten ergeben sich im Hinblick auf die damit ermittelten Werte eindeutige Unterschiede, sodaß wir die Ergebnisse von Fung bei der weiteren Betrachtung außer acht lassen wollen, weil wir nicht nachweisen können, inwieweit hier nicht rechnerische Diskrepanzen für die Unterschiede in den Resultaten verantwortlich zu machen sind.

Im Vergleich der Verteilungsvolumina und Clearances zeigt sich, daß unsere Werte mit den von Hengstmann und Schleimer (46) an Patienten ermittelten Parametern in eine Richtung weisen, die für an Patienten gefundene Größen auf niedrigere Werte hinweisen als die von Bower und Mc Clain an gesunden Freiwilligen ermittelten Daten. Für diesen Befund wollen wir versuchen, Erklärungsmöglichkeiten zu finden. So läßt sich vermuten, daß bei freiwilligen Probanden, die sich nicht in kalten Operationssälen aufhalten, sich bewegen können, die keine Blutverluste erleiden, deren Elektrolyt- und Wasserhaushalt durch Infusionstherapie keine Verschiebung erleidet, dem Pharmakon ein anderes, vermutlich aufgrund der konstanteren und besseren Gesamtkreislaufsituation größeres Verteilungsvolumen zur Verfügung steht. Herabgesetzte Clearancewerte bei chirurgischen Patienten lassen sich in gewissem Umfange eventuell allein durch die Anwendung der Anästhesie selbst erklären. Tozer (53) gibt als eine Möglichkeit verminderter hepatischer Clearance die Anästhesie an. Sie setzt nicht nur den Leberblutfluß herab, der bei der Elimination von "low-clearance" Substanzen einen vergleichsweise geringen Einfluß auf die Metabolisierungsrate nimmt, sondern unter Anästhesiebedingungen kann nach Tozers Angaben auch die intrinsische Clearance, die auf der

Aktivität mikrosomaler Leberenzyme beruht, erniedrigt sein. Ob und inwieweit diese unsere Überlegungen tatsächlich Einfluß auf den festgestellten deutlichen Unterschied zwischen den an chirurgischen Patienten und den an gesunden Freiwilligen gewonnenen Daten haben, läßt sich an dieser Stelle nicht mit Sicherheit beurteilen.

Es stellt sich uns auch die Frage, warum wir im Vergleich der pharmakokinetischen Parameter von Alfentanil keinen Hinweis auf diese Problematik erhalten haben. Möglicherweise zeigen unter chirurgischen Bedingungen stattfindende Veränderungen im Organismus der Patienten geringere Auswirkungen auf das pharmakokinetische Verhalten von Alfentanil, das ein anderes kinetisches Profil aufweist als Fentanyl.

Daß dieser Erklärungsversuch möglicherweise aber unzulänglich ist, zeigt ein von Ghoneim (16) an Thiopental ermittelter Befund, der keinen Einfluß von Operationsstreß und Anästhesiebedingungen auf das pharmakokinetische Profil nachweisen konnte. Für Thiopental hätten wir aufgrund seines im Vergleich zu Fentanyl noch größeren Verteilungsvolumens einen ähnlichen Unterschied zwischen den an chirurgischen Patienten und den an gesunden Freiwilligen ermittelten Ergebnissen erwarten können. Nun kommt aber eventuell nicht nur der Größe des Verteilungsvolumens, sondern auch der Geschwindigkeit, mit der dieses Volumen vom Zeitpunkt 0 aus angestrebt wird (RVD_0) und der anatomischen, histologischen und biochemischen Zusammensetzung dieses theoretischen Volumens eine Bedeutung zu. RVD_0 unterscheidet sich zwischen Fentanyl und Thiopental deutlich (Tab. 16), und es lassen sich

möglicherweise für Thiopental und Fentanyl unterschiedliche Verteilungsmuster postulieren, worauf wir im weiteren Verlauf unserer Darstellungen noch zurückkommen werden.

Ziel der Ausführungen war an dieser Stelle, auf die Möglichkeit hinzuweisen, Unterschiede oder Übereinstimmungen im kinetischen Profil von Pharmaka damit zu erklären, ob die Meßdaten an chirurgischen Patienten oder an gesunden Freiwilligen ermittelt wurden.

1.3. Unsere Thiopentalergebnisse im Vergleich

Betrachten wir schließlich die in Tab. 21 aufgeführten Ergebnisse, die das pharmakokinetische Profil von Thiopental charakterisieren, in dem Rahmen, der durch den von uns jeweils kleinsten und größten gefundenen Wert abgesteckt ist, stimmen fast alle Resultate anderer Autoren gut mit unseren Ergebnissen überein.

Für V_c , die Größe des zentralen Volumens, überschreitet der von Burch (9) gefundene Wert unsere Spannweite. Die Größe des zentralen Volumens ist aber von allen Volumenangaben mit dem größten Fehler behaftet, da sich inkomplette Durchmischung des Pharmakons mit dem Plasma im Zeitraum unmittelbar nach Injektion und nicht exakte Einhaltung der Abnahmezeiten besonders auf die Ermittlung der Größe des zentralen Kompartiments auswirken.

Klotz (29) empfiehlt daher als Volumengröße, die im Vergleich unterschiedlicher Patientengruppen betrachtet werden soll, V_{dss} , das Volumen im Steady State. Hierbei ergibt sich eine geringfügige Abweichung

Tab. 21

Autor, Thiopentaldosis P/F	t 1/2 π	t 1/2 α	t 1/2 β
Geschlecht, Alter, Körpergew. (min)	(min)	(min)	(min)
Eigene Ergebnisse; 4mg/kg P	5,78	36,48	693,15
m.+w.; 63 J.; 76 kg	(2,39-8,66)	(6,30-115,52)	(239,02-1386,29)
G.Pandele (40); 5,0-9,4mg/kg P	-	-	529
m.+w.; 48 J.; 69 kg			
R.Hudson (24); 6,7mg/kg P	8,5	62,7	696
m.+w.; 30 J.; 69 kg			
P.Burch (9); 6 mg/kg P	6,8	59	719
m.+w.; 36 J.; 72,6 kg			
M.Ghoneim (16); 3,5mg/kg P	2,4	46,8	340,8
m.+w.; 25 J.; 67,4 kg			
M.Ghoneim (16); 3,5mg/kg F	3	48,6	403,8
m.+w.; 25 J.; 65,6 kg			
D.Morgan (36); 355 mg P	4,6	38	690
w.; 41 J.; 60 kg			
J.Christensen (12); 200mg + P 50mg Boli	5,78	46,38	989,63
w.; 60-79 J.; 60 kg			
J.Christensen (12); 200mg + P 50mg Boli	3,73	62,88	791,38
m.; 60-79 J.; 79 kg			
J.Christensen (11); 250mg + P 50mg Boli	3,3	55	781
m.; 60-80 J.; 77 kg			

Fortsetzung Tab. 21

V_c	V_{dss}	$V_{d\beta}$	Cl_p
(1)	(1)	(1)	(ml/min)
25,41	164,05	211,54	276,95
(9,26-29,82)	(116,79-359,99)	(143,05-553,90)	(153,27-543,25)
-	158,7	-	269,1
26,18	172,25	-	234,26
38,48	169,88	-	246,84
16,85	-	103,12	213,66
18,37	-	128,58	218,45
13,8*	97,5*	233*	150*
13,04*	-	161,33*	190,00*
9,75*	-	124,76*	223,13*
9,7*	-	145,9*	240*

Fortsetzung Tab. 21

V_c	V_{dss}	V_{d8}	Cl_p
(l/kg)	(l/kg)	(l/kg)	(ml/min·kg)
0,34	2,16	2,78	4,11
(0,13-0,42)	(1,47-4,55)	(1,70-7,29)	(2,51-6,47)
-	2,3*	-	3,9*
0,38*	2,5*	-	3,4*
0,53*	2,34*	-	3,4*
0,25*	-	1,53*	3,17*
0,28*	-	1,96*	3,33*
0,23	1,63	3,90	2,51
0,22	-	2,68	3,16
0,12	-	1,57	2,80
0,13	-	1,89	3,12

nur des von Morgan (37) ermittelten Wertes aus unserem Rahmen.

Im Hinblick auf nachfolgende Überlegungen bezüglich des Einflusses des Alters auf die Pharmakokinetik von Thiopental stellen wir fest, daß Ghoneim für sein jüngstes Patienten- bzw. Probandenkollektiv die niedrigsten Werte für $V_{d\beta}$ gefunden hat. Jung (27) stellt eine eindeutig positive Korrelation zwischen dem Alter und den Verteilungsvolumina $V_{d\beta}$ und V_{dss} fest. Aus seinen graphischen Darstellungen können wir für das Alter unseres Patientenkollektivs (im Median 63 J) einen Wert für V_{dss} von 3,0 l/kg ermitteln, für $V_{d\beta}$ 4,3 l/kg. Unsere Ergebnisse liegen mit 2,2 l/kg bzw. 2,8 l/kg unter diesem Erwartungswert, müssen Jungs Befunden aber nicht unbedingt widersprechen, da aus seinen Resultaten eine große Variationsbreite zu erkennen ist und unsere Werte an der oberen Grenze unserer Spannweite mit seinen Ergebnissen in Einklang zu bringen sind.

Auch Christensen (12) weist in seiner Arbeit, in der er das pharmakokinetische Profil von Thiopental an jungen und alten Patienten vergleicht, eine Zunahme von $V_{d\beta}$ und $t_{1/2\beta}$ im Alter nach. Die Eliminationshalbwertszeit nimmt dabei aufgrund des größeren Verteilungsvolumens beim älteren Patienten zu und ist nicht auf eine im Alter herabgesetzte Clearance zurückzuführen. Die Volumenangaben von Christensen (12) für seine Patienten, die zwischen 60 und 80 Jahre alt waren, liegen deutlich unter unserer und der von Jung ermittelten Größenordnung, obwohl Christensen im Vergleich mit seinen an jungen Patienten (20 - 30 J) gefundenen Daten auf dieselbe Altersabhängigkeit hinweist. Hier mögen meß- und rechentechnische Unterschiede für die zahlenmäßige Diskrepanz verantwortlich

sein, wobei aber die Aussage der Bedeutung des Alters für das pharmakokinetische Profil von Thiopental durch Christensen bestätigt wird.

Über Dosierungsabhängigkeit der pharmakokinetischen Charakteristika von Thiopental liegen uns keine Angaben vor, unser Vergleich läßt eine solche Abhängigkeit eher unwahrscheinlich erscheinen, da trotz unterschiedlicher Dosierungsgrößen ähnliche pharmakokinetische Ergebnisse erzielt wurden.

In allen Altersgruppen sah Christensen (12) keinen Unterschied zwischen den an Frauen und Männern ermittelten pharmakokinetischen Parametern.

Bezüglich des Einflusses des Körpergewichts auf die Pharmakokinetik von Thiopental liegt uns eine Arbeit von Jung (26) vor, der bei extrem adipösen Patienten eine Zunahme in der Größe der Verteilungsvolumina, der Eliminationshalbwertszeiten und der Clearancewerte (in der Angabe l/h) feststellte. Die von Jung untersuchten schwergewichtigen Patienten überschreiten aber mit 84,6 - 215 kg bei weitem das Ausmaß des bei unserem Kollektiv gesehenen Körpergewichts von im Median 76 kg. Morgan konnte für seine Patientengruppe mit einem Körpergewicht von 49 - 73 kg keine Korrelation zwischen diesem Körpergewicht und einer pharmakokinetischen Größe feststellen, sodaß nur ein extrem hohes Körpergewicht bei den Auswirkungen auf die Thiopentalkinetik zu berücksichtigen sein dürfte.

Eine entscheidende Feststellung trifft Ghoneim (16) der nachgewiesen hat, daß weder Enfluran- und Lachgasanästhesie noch Operationsstreß einen Einfluß auf

das pharmakokinetische Verhalten des von ihm untersuchten Patientenkollektivs haben. Wir haben dieses Faktum an früherer Stelle bereits erläutert und können, da uns keine weiteren Angaben über die an gesunden Freiwilligen ermittelten pharmakokinetischen Parameter für Thiopental vorliegen, diese Aussage nicht weiter stützen noch sie widerlegen.

Die Anwendung unterschiedlicher Inhalationsnarkotika, es wurden überwiegend Halothan oder Enfluran in Kombination mit Lachgas verwandt, zeigte keinen entscheidenden Einfluß auf die Größe pharmakokinetischer Parameter für Thiopental.

Hinzuweisen ist bei einer vergleichenden Pharmakokinetik von Thiopental auf die Bedeutung der Dauer der Blutabnahmezeiten. Neuere Studien haben den Thiopentalplasmazeitverlauf über 96 Stunden verfolgt. Unser letzter Abnahmezeitpunkt lag 10 Stunden nach Injektionsende; die Berechnung auf dieser Basis liefert aber trotz der Extrapolation über diesen Zeitpunkt hinaus gegen ∞ gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Autoren, die 24 Stunden lang Blutproben entnommen haben; eine 10-stündige Abnahmezeit sollte daher ausreichend gewesen sein.

Am Ende dieses Vergleichs können wir erkennen, daß unsere Ergebnisse weitgehend im Rahmen der auch von anderen Autoren ermittelten Resultate liegen und wir uns bei der weiteren Betrachtung ihrer pharmakokinetischen Bedeutung auf diese von uns gefundenen Zahlenwerte stützen können. Desweiteren sollte aber, ohne daß wir bisher einzelne pharmakokinetische Begriffe eingehend erläutert haben, das Ausmaß der Komplexität pharmakokinetischer Abläufe und die

Schwierigkeit, bei der großen Variationsbreite eindeutige Vorhersagen für das pharmakokinetische Profil des einzelnen Patienten zu machen, deutlich geworden sein. Die bisherigen Aussagen mögen auch dazu gedient haben, ein allgemeines "Gespür" für pharmakokinetische Problematik zu vermitteln, bevor wir im folgenden näher auf spezielle pharmakokinetische Termini eingehen wollen.

2. Pharmakokinetik in ihrer Bedeutung für die Pharmakodynamik von Alfentanil, Fentanyl und Thiopental

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bestimmen in ihrer wechselseitigen Beeinflussung die pharmakologische Wirkung jedes Medikaments. Pharmakodynamik bezeichnet Einflüsse des Pharmakons auf den Organismus, d.h. Wirkung des verabfolgten Pharmakons auf den Organismus, sei es in therapeutischer oder diagnostischer Hinsicht. Bei gleichzeitiger Verabreichung der synthetischen Opiode Alfentanil und Fentanyl und des Barbiturats Thiopental ist die beabsichtigte pharmakodynamische Reaktion eine analgetische und sedativ-hypnotisch-narkotische Wirkung. Wirkort dieser Medikamente sind im Falle der Opiode nachgewiesene Opiatrezeptoren im Gehirn (50), für Thiopental hypothetisch postulierte Barbituratrezeptoren, sein entscheidender Einfluß findet, wie Brodie (7) es ausdrückt, jedenfalls im ZNS statt. Die vom Anästhesisten angestrebten Wirkungen dieser Medikamente beruhen also auf einer Beeinflussung im Gehirn liegender Rezeptoren. Ob und in welchem Ausmaß diese Interaktion zwischen Medikament und Rezeptor stattfindet, beeinflußt neben physiko-chemischen Eigenschaften des Pharmakons selbst die genetische, physiologische und biochemische Disposition des Organismus.

Das heißt, der Organismus nimmt seinerseits je nach Art des verabfolgten Pharmakons über seine unterschiedlichen Möglichkeiten der Absorption, Verteilung und Elimination von ihm zugeführten Medikamenten Einfluß auf den Ablauf pharmakologischer Wirkungen. Diese Einflüsse des Organismus auf das Pharmakon beschreibt die Pharmakokinetik und benutzt dabei ihr eigene Termini wie Verteilungsvolumina, Clearances und Halbwertszeiten, um Reaktionsweisen des Organismus für das jeweilige Pharmakon zu charakterisieren, die für die Entfaltungsmöglichkeit pharmakodynamischer Wirkungen entscheidend sind.

2.1. Einfluß von Distributionsvorgängen auf die Wirkung von Alfentanil, Fentanyl und Thiopental

Die von uns ermittelten pharmakokinetischen Parameter wurden an Patienten gewonnen, denen zur Anästhesieeinleitung Alfentanil, Fentanyl und Thiopental als einmalige i.v. Injektion verabreicht wurden. Bei dieser Form der Verabfolgung von Medikamenten erübrigen sich Fragen der Resorptionsrate und Bioverfügbarkeit weitgehend, der Eintritt in das Transportmedium Blut erfolgt mit der Injektion, und maximale Pharmakonkonzentrationen im Blut liegen unmittelbar nach Injektionsende vor.

Um nun den weiteren Weg des Pharmakons zu verfolgen, wären im Beobachtungszeitraum Messungen in allen Körpergeweben wünschenswert. Beim Menschen verbieten sich diese direkten Messungen aus Gewebeproben weitgehend und die allen nachfolgenden Aussagen zugrundegelegte Meßgröße sind Pharmakonkonzentrationen im Plasma. Da Plasma bzw. Blut das Medium ist, das das Medikament zu den verschiedensten Organen befördert,

einschließlich derer, an denen das Pharmakon seine Wirkung entfaltet, in denen es gespeichert wird und von denen es aus dem Körper eliminiert wird, sollte die Bewertung von Größen auf der Basis der gemessenen Plasmakonzentrationen hinreichend Aussagekraft haben. Üblicherweise wird aus meßtechnischen Gründen die Gesamtparmakonkonzentration im Plasma bestimmt. Berechnungen auf der Basis von Blutkonzentrationen ergeben je nach dem Verteilungsverhältnis des Pharmakons zwischen Erythrozyten und Plasma gleiche oder unterschiedliche Ergebnisse. Für Alfentanil haben wir ein Verhältnis zwischen Plasma- und Blutkonzentration von 1,43 ermittelt.

Könnte man den Körper als einen einheitlichen Raum betrachten, gälte für die Gesamtmenge des Pharmakons im Körper (A_b), die gemessene Plasma- bzw. Blutkonzentration (C_p bzw. C_B) und den Raum (V), in dem sich diese Pharmakonmenge befindet, folgende mathematische Beziehung (nach Klotz): $A_b = C_p \times V_1$ bzw. $A_b = C_B \times V_2$. Da A_b für beide Berechnungsformen denselben Wert ergeben muß, ergäbe sich für V_2 ein größerer Wert, wenn, wie im Fall des Alfentanil, $C_B < C_p$ gilt.

Nach Angaben von Bower (6) und Meuldermans (35) stimmen Plasma- und Blutfentanylspiegel überein und daher auch die aus beiden Konzentrationsangaben berechneten Volumina. Unseren Informationen (30) zufolge liegt aber auch für Fentanyl die Blutkonzentration unter der Plasmakonzentration, und dieses Verhältnis hätte auf die daraus errechneten Volumina dieselben Auswirkungen wie die für Alfentanil geschilderten.

Für Thiopental sollten nach Angaben von Jung (27) und Morgan (37), die ein Blut- zu Plasmaverhältnis von 0,88 bzw. 1,01 ermittelt haben, die Berechnung ausgehend von der Thiopentalplasmakonzentration und der Thiopentalblutkonzentration zu annähernd identischen Ergebnissen führen. Aus pharmakokinetischer Sicht sind weder die Messung der Gesamtplasmakonzentration noch der Blutkonzentration von Medikamenten entscheidend, wünschenswert wäre vielmehr eine Messung des freien, nicht an Plasmaeiweiße gebundenen Pharmakonanteils. Nur dieser freie Anteil kann durch die Kapillarmembran rasch die Blutbahn verlassen. Arzneimittel, die am Gehirn wirken, können wegen der spezifischen Eigenschaften der Blut-Hirn-Schranke nur in der Form ihres freien und ungeladenen Anteils die Blut-Hirn-Schranke durch Diffusion und Dissolution permeieren und an die Wirkorte im Gehirn gelangen. Aus den Ausführungen von Hug (25) wird deutlich, daß sich zwischen Plasma und Geweben ein Gleichgewicht nur hinsichtlich dieses freien Anteils einstellen wird. Die Erfassung dieser ungebundenen Arzneimittelform wäre also wünschenswert, ist aber mit einem erheblichen meßtechnischen Aufwand verbunden. Deshalb und aus Gründen der Vergleichbarkeit sind alle von uns angegebenen pharmakokinetischen Parameter auf Plasmakonzentrationen bezogen.

Wir haben im Verlauf dieser Ausführung den Ausdruck Volumen gebraucht und wollen im folgenden eine Erklärung des Volumenbegriffs in der Pharmakokinetik geben.

Die nach Klotz (29) angegebene mathematische Gleichung ist für die komplexe Situation des Gesamtorganismus unzureichend, behält aber Gültigkeit unter der Voraus-

setzung, C_p (z.B. in ng/ml) wird rückextrapoliert auf den hypothetischen Meßzeitpunkt 0. A_b entspricht dann der verabreichten Dosis (in ng) und V , das Verteilungsvolumen zum Zeitpunkt 0, gibt einen Proportionalitätsfaktor (Dimension ml bzw. l) an, der die Beziehung zwischen Dosis und Konzentration herstellt. Entsprechend dieser Ausgangssituation bleibt der Volumenausdruck eine Variable, die A_b und C_p zueinander in Beziehung setzt, wenn auch nicht in der einfachen, für einen Einkompartimentorganismus geltenden Form. Niazis (38) entscheidender Beitrag zur Definition des Volumenbegriffs ist die Erkenntnis, Volumen als Funktion der Zeit zu beschreiben (Abb. 26). Zum theoretischen Zeitpunkt 0 entspricht das Volumen V_c dem Volumen des zentralen Kompartiments, dem herkömmlicherweise neben Plasmaraum selbst gut durchblutete Organe wie Herz, Lunge, Gehirn, Leber und Niere zugeordnet werden, deren Pharmakonzentrationen sich zu diesem Zeitpunkt nicht von im Plasma gemessenen Konzentrationen unterscheiden lassen. Zu genau dem Zeitpunkt, an dem die Konzentration der undissoziierten Arzneimittelmoleküle im Plasma- und Gewebswasser gleich groß ist im sog. steady state, ist als Volumengröße V_{dss} erreicht, der Klotz (29) beim Vergleich der an verschiedenen Patientengruppen ermittelten Volumengrößen entscheidende Bedeutung beimißt. Nach diesem Zeitpunkt bewegt sich für die von uns untersuchten Pharmaka das Volumen auf den Wert von $V_{d\beta}$ zu, dem Volumen bei Erreichen eines Pseudoverteilungsgleichgewichts. $V_{d\beta}$ liegt stets über dem für V_{dss} ermittelten Wert. Nach Ausführungen von Tozer (53) läßt sich der Unterschied zwischen V_{dss} und $V_{d\beta}$ folgendermaßen erklären: Nach Überschreiten des Moments, in dem die Arzneimittelskonzentrationen im Plasma- und Gewebswasser gleich sind

(steady state), muß die Plasmawasserkonzentration in der Folgezeit etwas niedriger sein als die des Gewebswassers, um den Rücktransport des Arzneimittels aus den Geweben überhaupt erst zu ermöglichen. Berechnungen des Verteilungsgleichgewichts aus den Plasmakonzentrationen in diesem Pseudoverteilungsgleichgewicht ergeben daher das etwas größere $V_{d\beta}$. Für manche Pharmaka erscheint der Rücktransport aus dem Gewebe als der für die endgültige Elimination aus dem Organismus geschwindigkeitsbestimmende Schritt.

Wichtig ist die Erkenntnis, daß den Volumenbegriffen in der Pharmakokinetik in der Regel keine reale Volumenbedeutung zukommt und sie meist nicht anatomisch definiert werden können. Verteilungsvolumina geben, wie Jung (26) es ausdrückt, eine Fähigkeit des Pharmakons an, sich ausgehend von der jeweiligen Plasmakonzentration außerhalb der Gefäße zu verteilen.

Wenn wir dem Vorschlag von Klotz folgend für unsere Ergebnisse die V_{dss} -Werte vergleichen (siehe Tab. 19 - 21), weist Alfentanil mit 34 l ($\bar{m}$) das kleinste und Thiopental mit 164 l das größte Verteilungsvolumen auf. Fentanyl liegt mit 77 l zwischen diesen Werten. Entsprechend diesem Vergleich der Medianwerte weist auch jeder einzelne Patient für Alfentanil das kleinste, für Fentanyl das mittlere und für Thiopental das größte Verteilungsvolumen auf. Die Medianwerte geben daher das Größenverhältnis der beim einzelnen Patienten ermittelten Verteilungsvolumina wider.

Dem relativ kleinen V_{dss} von Alfentanil, dem in der Charakteristik dieses neuentwickelten Fentanylanalogs

eine entscheidende Bedeutung zukommt, entspricht die höchste Plasmaproteinbindungsrate der drei untersuchten Pharmaka und die im Vergleich zu Fentanyl wesentlich geringere Fettlöslichkeit (6). Die Angabe der Fettlöslichkeit beziehen wir auf die Distribution von Fentanyl und Alfentanil zwischen einer Heptan- und einer Wasserphase. Für Thiopental liegt uns bezüglich seines Lipidcharakters ein Wert vor, der das Verhalten zwischen Methylenchlorid und Wasser kennzeichnet (15). Von biologischem Interesse ist aber weder das Verhalten in Heptan noch in Methylenchlorid, sodaß die Überlegung angebracht scheint, als Maß der Fettlöslichkeit von lipophilen Pharmaka auch ihr Verteilungsvolumen heranzuziehen, wobei in diese Größe allerdings auch die Affinität zu Gewebsproteinen ein- geht.

Wir wollen nun zu diesem Zeitpunkt zurückkehren, an dem Alfentanil, Fentanyl und Thiopental in die Blutbahn unserer Patienten injiziert worden sind.

Der Wirkungseintritt von Alfentanil und Thiopental erfolgt noch während langsamer Injektion, für Fentanyl etwa um $1/2$ min verzögert. Mittels der bisher gewonnenen pharmakokinetischen Erkenntnisse wollen wir den gegenüber Fentanyl rascheren Wirkungseintritt von Alfentanil erklären, den neben anderen Autoren auch Hudson (23) beschreibt. Aufgrund seines kleineren Verteilungsvolumens (V_{dss} und $V_{d\beta}$) ließ sich für Alfentanil bereits eine geringere Gewebsaffinität und Lipidlöslichkeit annehmen. Stanski (52) berichtet tatsächlich über im Tierversuch 7 - 9 mal geringere Gehirnkonzentrationen von Alfentanil im Vergleich zu seinen Plasmakonzentrationen. Die Lipidlöslichkeit von Alfentanil ist noch ausreichend, um Alfentanil-

molekülen in ihrer undissoziierten Form eine ausreichende Passage der Bluthirnschranke zu gewährleisten. Die Anreicherung im Gehirn ist wesentlich geringer als diejenige von Fentanyl, für die Stanski 3 - 5 mal höhere Werte als für die entsprechenden Plasmafentanylkonzentrationen angibt. Der raschere Wirkungseintritt von Alfentanil läßt sich also damit erklären, daß es für Alfentanil wenig unspezifische Bindungsstellen im Gehirn gibt, die Alfentanilmoleküle, die die Bluthirnschranke passiert haben, also mit den spezifischen Rezeptoren gerichtet und schneller in Interaktion treten können als Fentanylmoleküle, von denen für eine spezifische Interaktion zu diesem frühen Zeitpunkt eine geringere Anzahl zur Verfügung stehen, da gleichzeitig zahlreiche unspezifische Bindungsstellen abgesättigt werden müssen. Thiopental, dessen Verhältnis von Gehirn- zu Plasmakonzentrationen nach Angaben von Mark (32) im Tierversuch bei Werten von 0,74 bis 1,4 ermittelt wurde, wollen wir in dieser Hinsicht nicht mit Fentanyl und Alfentanil vergleichen, da es sich vermutlich in seinem gesamten Rezeptorverhalten von Opioiden unterscheidet.

Auch hinsichtlich des Zeitpunkts der Beendigung der narkotischen Wirkung unterscheiden sich Alfentanil und Fentanyl. Die Alfentanilwirkung ist nach etwa einem Drittel der Wirkzeit von Fentanyl abgeklungen. Der Effekt einer Thiopentaldosis von 4 mg/kg läßt etwa nach 3 - 5 min nach. Die Beendigung des narkotischen Effekts, d.h. das Absinken der Gehirnkonzentrationen unter den Schwellenwert, beruht im wesentlichen wohl auf zwei Mechanismen, zum einen auf der Umverteilung in andere Gewebe, da gutdurchblutete Organe wie das Gehirn anfänglich einen

überproportionalen Anteil der ihnen "zustehenden" Pharmakonmenge aufnehmen, zum anderen auf der Bio-transformation des Pharmakons zu unwirksamen Metaboliten. Metabolisierungseffekte können den schnellen Wirkungsverlust aller 3 untersuchten Pharmaka nicht voll erklären. Burch (9) hat für Thiopental ein Verhältnis von metabolischem zu Gesamtverlust aus dem zentralen Kompartiment nach 1 min von im Mittel 0,14 gefunden; aus einer Darstellung von Hudson (23) ist zu entnehmen, daß dieser Wert für Alfentanil nach 1 min bei etwa 0,28, für Fentanyl bei etwa 0,1 liegt. Nach 15 min liegt dieser Wert für Thiopental bei 0,18, für Alfentanil bei fast 0,4 und für Fentanyl bei etwa 0,19. Für Alfentanil, das nach unseren Ergebnissen auch die kürzeste Eliminationshalbwertszeit aufweist, spielen also Metabolisierungseffekte von Anfang an eine größere Rolle. Diese Erkenntnis von Hudson stützt auch unseren Befund, daß nach 15 min etwa 32 % der injizierten Alfentanildosis, 18 % der injizierten Fentanylldosis, aber erst 10 % der Thiopentaldosis aus dem Körper eliminiert sind. Das schnellere Wirkungsende von Alfentanil mag also z.T. durch die raschere Elimination zu erklären sein; eine Eliminationshalbwertszeit von 115 min ($\bar{m}$) erscheint aber zu lang, um für das Ende der Wirkung nach schon 10 - 15 min eine wirklich ausreichende Erklärung zu geben.

Umverteilung von gut in weniger gut durchblutete Gewebe darf also bei allen 3 Pharmaka als Hauptursache des raschen Wirkungsende betrachtet werden. Nun mag sich die Frage stellen, warum die Umverteilung von Alfentanil, das, wie aus Abb. 26 deutlich zu ersehen ist, das kleinste terminale Verteilungsvolumen hat, am schnellsten vonstatten gehen soll. Bei der

folgenden Argumentation berufen wir uns auf Price (43), der darauf hinwies, daß die Rate, mit der das Fettgewebe Thiopental konzentriert, zu langsam ist, als daß man damit den raschen Abfall der Gehirnkonzentrationen von Thiopental erklären könnte. Im für die Beendigung der narkotischen Wirkung entscheidenden Zeitraum seien es vielmehr weniger gut durchblutete, überwiegend wasserhaltige Gewebe, z.B. Muskel, Bindegewebe, Knochen und Haut, die Thiopental aus dem Gehirn und anderen gut durchbluteten Organen aufnehmen können.

Alfentanil haben wir als ein im Vergleich zu Fentanyl und Thiopental weniger fettlösliches und damit hydrophileres Pharmakon kennengelernt. Es ist daher durchaus anzunehmen, daß wäßrige Gewebe am Gesamtverteilungsraum von Alfentanil einen größeren Anteil haben und diese Gewebsteile entsprechend der Annahme von Price, schneller mit Alfentanil aufgesättigt werden können. Fettgewebe, das am Verteilungsvolumen von Fentanyl und Thiopental entscheidenden Anteil hat, kann seine große Affinität für lipophile Substanzen zu diesem frühen Zeitpunkt aufgrund seiner geringen Perfusion noch nicht ausspielen, und Fentanyl und Thiopental können ihr angestrebtes Endverteilungsvolumen erst später erreichen.

Daß der "lean body mass", also den Nichtfettanteilen am Gesamtkörpergewicht unter bestimmten Bedingungen tatsächlich die vermutete Bedeutung zukommt, zeigen zahlreiche Befunde, u.a. von Christensen (11), der eine Reduzierung der benötigten Thiopentalinduktionsdosis bei älteren Patienten beobachtet hat. Nach Angaben von Jung (27) nimmt der Anteil des

Körperwassers am Körpergewicht und damit der Anteil von Nichtfettanteilen vom 20. bis 80. Lebensjahr um 10 - 15 % ab. Weniger wäßrige Gewebsanteile stehen also im Alter der Umverteilung von Thiopental aus dem Gehirn zur Verfügung, sodaß anfangs höhere arterielle Thiopentalkonzentrationen gemessen werden können und daher für die Erzielung gleich hoher Plasmakonzentrationen im Alter niedrigere Thiopental-dosen notwendig sind.

Auch adipöse Patienten, deren Nichtfettanteil am Gesamtkörpergewicht unter dem von normalgewichtigen Patienten liegt, benötigen niedrigere Thiopental-induktionsdosen (Dundee, 13) als ihrem Körpergewicht entsprächen. Mit diesen Ausführungen scheint das schnellere Nachlassen der Alfentanilwirkung ausreichend begründet und belegt.

Ein Vergleich der Alfentanil- und Fentanyl-distributionshalbwertszeiten, $t_{1/2\pi}$ und $t_{1/2\alpha}$, läßt Werte der gleichen Größenordnung erkennen; 0,8 und 7,9 bzw. 0,7 und 8,7 min. Nun mögen diese Angaben mit einem gewissen Fehler behaftet sein, da sich für Fentanyl die Anfangs- und Distributionsanteile des Plasmakonzentrationszeitverlaufs in 2 exponentielle Phasen aufteilen ließen, für Alfentanil z.T. in 2, z.T. nur in eine Phase. Aufgrund dieser unterschiedlichen Aufteilung, wobei unsere Ergebnisse auf der jeweils vom Rechner als die optimale Lösung angegebenen Art der Aufteilung beruhen, sollte unserer Ansicht nach den Werten $t_{1/2\pi}$ und $t_{1/2\alpha}$ bei allen 3 untersuchten Pharmaka nicht die größte Bedeutung beigemessen werden. Selbst wenn diese Ergebnisse aber zuverlässige Werte angeben, erklärt sich trotz der gleichschnellen Distributionshalbwertszeiten das langsamere Nachlassen

der Wirkung von Fentanyl damit, daß die Fentanylkonzentrationen am zentralen Rezeptor entsprechend ihres langsameren Aufbaus auch langsamer wieder abgebaut werden können.

Mittels der von Niazi angegebenen Formel konnten wir RVD_0 ermitteln, einen Parameter, der das Distributionsverhalten eines Pharmakons charakterisiert, in dem er die Rate (l/min) angibt, mit der ein Pharmakon zum Zeitpunkt 0 sein initiales Verteilungsvolumen V_c verändert. Für Alfentanil liegt dieser RVD_0 -Wert im Median bei 0,82, für Fentanyl bei 4,09, für Thiopental bei 1,80 l/min. Obwohl also Fentanyl und Thiopental beide sehr lipophile Pharmaka sind, verändern sie ihr Verteilungsvolumen zum Zeitpunkt 0 mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten. Es ist daher zu überlegen, inwieweit sich die Verteilungsvolumina dieser beiden Medikamente in ihrer geweblichen Zusammensetzung unterscheiden. Am Verteilungsvolumen, das zum Zeitpunkt 0 angestrebt wird, können sich für Fentanyl im Gegensatz zu Thiopental beispielsweise spezifische Lungenspeicherkapazitäten beteiligen (siehe hierzu 57). Grund zu dieser Annahme der unterschiedlichen geweblichen Affinität könnte auch ein weiterer Befund geben. Betrachten wir für jeden der von uns untersuchten Patienten das Verteilungsvolumen von Alfentanil, Fentanyl und Thiopental und ordnen den Wert Klassen zu, in die wir die Spannweite der für jedes Medikament gefundenen Ergebnisse aufgeteilt haben, so können wir keinen Bezug zwischen den Größen der verschiedenen Medikamente bei einem Patienten finden. Ein Patient, der für Fentanyl z.B. ein hohes Verteilungsvolumen aufweist, kann für Thiopental ein vergleichsweise geringes Verteilungsvolumen

oder auch ein hohes aufweisen. Eventuell könnte man daraus auch ableiten, daß das gewebliche Muster, aus dem sich die Verteilungsvolumina jeweils zusammensetzen, für alle drei Pharmaka unterschiedlich ist.

Der niedrige RVD_0 -Wert für Alfentanil steht in Einklang mit der Tatsache der geringeren Gewebsaffinität von Alfentanil und bestätigt die postulierte Annahme, Alfentanil könnte dieses Gesamtverteilungsvolumen, das im Vergleich der drei Medikamente den geringsten Anteil peripher lipophiler Gewebe aufweist, am raschesten erreichen.

Mit diesen Überlegungen wollen wir unsere Ausführungen über Distributionsvorgänge abschließen und uns im folgenden Abschnitt mit Eliminationsprozessen beschäftigen.

2.2. Elimination von Alfentanil, Fentanyl und Thiopental aus dem Organismus

Die Leber nimmt im Arzneimittelstoffwechsel eine zentrale Stellung ein, da sie über ein Enzymsystem verfügt, das die Umwandlung von Pharmaka in ausscheidungsfähige Metabolite zu katalysieren vermag. Fettlösliche Medikamente können renal fast ausschließlich in Form ihrer Metabolite eliminiert werden, da sie zwar glomerulär filtriert werden, das Tubulussystem aber durch Rückdiffusion wieder verlassen.

Nur 1 % der injizierten Alfentanildosis wird in unveränderter Form renal ausgeschieden. O-dealkylierung und N-dealkylierung sind die Hauptmetabolisierungswege für Alfentanil, die entsprechenden Metabolite

sollen nach Angaben von Niemegeers (39) keine pharmakologische Aktivität besitzen. Für Fentanyl, das nach Mc Clain (33) in weniger als 8 % der injizierten Dosis unverändert renal eliminiert wird, haben wir mögliche Metabolisierungswege bei der Frage nach Interaktion von Fentanylantikörpern mit Metaboliten aufgezeigt. Forth (15) gibt die Ausscheidung von Thiopental in unveränderter Form mit etwa 10 % der injizierten Dosis an, Hauptabbauwege sind die Desulfurierung zu Pentobarbital (unter 10 %) mit einer ähnlichen narkotischen Wirkung wie Thiopental und die Seitenkettenoxydation zur 5-Äthyl-5-methyl-3-carboxypropyldicarbonsäure.

Für die endgültige Elimination der drei von uns untersuchten Pharmaka ist also die Bio-transformation, vermutlich Überwiegend in der Leber, und anschließende renale Exkretion entscheidend.

Für die Beendigung der Wirkung nach einmaliger i.v. Injektion dieser Medikamente spielen Eliminationsvorgänge im Gegensatz zu Umverteilungsprozessen eine geringe Rolle, wohl aber haben sie eine Bedeutung für die Beendigung des Effekts, wenn diese Pharmaka in Dauerinfusionen verabreicht werden und die peripheren Gewebe weitgehend aufgesättigt sind.

Eliminationsvorgänge beginnen unmittelbar nach i.v. Injektion, sobald das Medikament durch die Blutzirkulation Leber und Niere zugeführt wird.

Dabei folgen die meisten Metabolisierungsvorgänge einer Kinetik erster Ordnung, d.h. eine konstante Fraktion des Pharmakongehalts des die Leber durchströmenden Blutes wird metabolisiert. Bei einer Metabolisierungsrate von beispielsweise 25 % werden bei

einer Leberblutkonzentration des Pharmakons von 10 ng/ml 2,5 ng/ml metabolisiert, bei einer Pharmakonkonzentration von 20 ng/ml sind es 5 ng/ml; diese Kinetik erster Ordnung gilt, solange die Kapazität der Enzymsysteme nicht erreicht oder überschritten wird. Der Proportionalitätsfaktor, der Metabolisierungsrate (z.B. ng/min) und Plasma- bzw. Blutkonzentrationen (C in ng/ml) zueinander in Beziehung setzt, ist die Clearance (Cl, Dimension ml/min). Es gilt nach Tozer (53): Metabolisierungsrate = $Cl \times C$.

Für das obige Zahlenbeispiel ergibt sich bei einem angenommenen Leberblutfluß von 1500 ml/min eine Metabolisierung von 3750 ng/min ($2,5 \text{ ng/ml} \times 1500 \text{ ml/min}$); daraus errechnet sich für den Clearancewert eine Größe von $Cl = \frac{3750}{10} = 375 \text{ ml/min}$; für die 2. Konzentrationsangabe ergibt sich entsprechend einer Metabolisierungsrate von 7500 ng/min ($5 \text{ ng/ml} \times 1500 \text{ ml/min}$) ein Clearancewert von $Cl = \frac{7500}{20} = 375 \text{ ml/min}$. Unter gleichbleibenden Bedingungen einer Kinetik erster Ordnung charakterisiert der Clearancewert also einen konstanten Parameter, wobei dieser Clearancewert entsprechend der verwendeten Konzentrationsangabe aus Plasma oder Blut, bzw. entsprechend einem Leberblutfluß oder einem Leberplasmafluß Plasma- oder Blutclearancewerte angibt.

Der Clearancebegriff wird weiterhin durch die Definition charakterisiert, wonach die hepatische Clearance der Größe des Anteils des die Leber durchströmenden Blutes entspricht, der bei der Passage durch die Leber vollständig von dem Pharmakon gereinigt wird. Das Verhältnis dieses Anteils zur Gesamtleberdurchblutung bezeichnet man als hepatische

Extraktionsrate (E_H). Nach Wilkinson (59) gilt:

$E_H = \frac{Cl_H(\text{ml/min})}{Q_L(\text{ml/min})}$, wobei Cl_H der hepatischen Clearance entspricht und Q_L dem Leberblutfluß.

Für unser Zahlenbeispiel ergibt sich für E_H ein Wert von 0,25 und entspricht damit der angenommenen Metabolisierungsrate von 25 %.

Die von uns ermittelten Clearancewerte entsprechen Plasmaclearancewerten, können aber nach Multiplikation mit dem Faktor, der das Plasma- zu Blutkonzentrationsverhältnis des jeweiligen Pharmakons angibt, in einen Blutclearancewert umgerechnet und dann in Bezug zur Leberdurchblutung gesetzt werden. Für Alfentanil ergibt sich auf der Basis des von uns bestimmten Plasmablutverhältnisses von 1,43 unter der Annahme einer Leberperfusion von 1500 ml/min eine hepatische Extraktionsrate von im Median 0,29 mit einer Spannweite von 0,20 bis 0,41. Berechnen wir E_H für Fentanyl ausgehend von einem Plasmablutverhältnis von 1 (6,34), läßt sich die hepatische Extraktionsrate mit im Median 0,23 ermitteln bei einer Spannweite von 0,17 bis 0,45. Für ein Plasmablutverhältnis von 1,55 (30) ergibt sich für E_H ein Wert von im Median 0,36, der kleinste gefundene Wert liegt bei 0,26, der größte bei 0,70. Beziehen wir uns für Thiopental auf das von Morgan (36) angegebene Plasma- zu Blutverhältnis von 1, liegt E_H im Median bei 0,18 mit einer Spannweite von 0,10 bis 0,36. Entsprechend des von Jung (27) ermittelten Plasma- zu Blutverhältnisses von 1,14 läßt sich für E_H ein Wert von im Median 0,21 angeben, die Grenzen der Spannweite liegen bei 0,12 und 0,41.

Die Medianwerte der Clearancewerte für alle drei Pharmaka wurden bei demselben Patienten ermittelt. Betrachtet man diese Medianwerte und ihre Spannweiten, liegen die Extraktions- bzw. Metabolisierungsraten von Alfentanil, Fentanyl und Thiopental weitgehend im Rahmen derselben Größenordnung und lassen auf der Basis unserer Ergebnisse alle drei Pharmaka in die Gruppe der Substanzen mit niedriger bis mittlerer Clearance einreihen, d.h. nur ein relativ kleiner Teil des die Leber durchströmenden Blutes wird von diesen Substanzen befreit.

Für die von uns untersuchten Pharmaka liegt die hepatische Clearance weit unter dem Leberblutfluß und hängt damit in ihrer Größe nicht von der Leberdurchblutung, sondern vielmehr von der Aktivität des mikrosomalen Enzymsystems in der Leber ab. Bei diesen Substanzen spielt die Plasmaproteinbindung insofern möglicherweise eine Rolle, als der freie, ungebundene Anteil für die Aufnahmefähigkeit in die Leberzelle entscheidend ist. Übersteigt die Proteinbindungsrate 90 %, zutreffend für Alfentanil mit einer PPB von 89 - 92 %, besteht für die hepatische Clearance von "low-clearance"-Substanzen eine Abhängigkeit auch von der Eiweißbindung. Von der Enzymaktivität, nicht aber von der Eiweißbindung abhängig ist die Leberclearance von Fentanyl (PPB im Mittel 84 % (4)) und Thiopental (PPB im Mittel 84 % (27)).

Für die Clearancewerte von Alfentanil, Fentanyl und Thiopental konnten wir größenordnungsmäßig keine entscheidenden Unterschiede ermitteln. Auf eine statistische Aufarbeitung der Daten wurde angesichts des geringen Stichprobenumfangs verzichtet. Die

Fentanylclearancewerte liegen im Rahmen ihrer Spannweite etwas über den für Alfentanil und Thiopental ermittelten Werten, die Alfentanilclearance geringfügig über der Thiopentalclearance.

Nun haben wir aber bei den Eliminationshalbwertszeiten sehr deutliche Unterschiede zwischen den 3 Pharmaka gefunden, $t_{1/2\beta}$ liegt für Alfentanil bei im Median 116 min (Spannweite: 77 - 139 min), für Fentanyl bei 173 min (Spannweite: 116 - 347 min) und für Thiopental bei 693 min (Spannweite: 239 - 1386 min). Dieses Verhältnis der Dauer der Eliminationshalbwertszeiten der drei Pharmaka zueinander gilt auch für die Betrachtungsweise von $t_{1/2\beta}$ jeweils beim gleichen Patienten, sodaß die Angabe von Medianwerten auch in Anbetracht unseres ursprünglichen Ziels, pharmakokinetische Parameter für verschiedene Pharmaka am selben Patienten zu ermitteln, Gültigkeit behält.

Es gilt, $t_{1/2\beta}$ ist umgekehrt proportional zum Clearancewert und direkt proportional zum Verteilungsvolumen des entsprechenden Medikaments. Da die Clearancewerte für Alfentanil, Fentanyl und Thiopental weitgehend übereinstimmen, müssen die unterschiedlichen Verteilungsvolumina für die resultierenden Unterschiede in den Eliminationshalbwertszeiten verantwortlich sein. Große Verteilungsvolumina führen zu vergleichsweise niedrigen Plasmakonzentrationen, kleine Verteilungsvolumina zu hohen Plasmakonzentrationen des Pharmakons. Bei gleich großem Clearancewert, der einen Anteil des Plasma- bzw. Blutvolumens beschreibt, ist daher die Größe der Pharmakakonzentrationen in diesem Volumenanteil entscheidend.

Im folgenden wollen wir darlegen, daß diese postulierte Annahme für unsere Ergebnisse tatsächlich Gültigkeit

hat. Da wir unseren Patienten unterschiedliche Gesamtdosen von Alfentanil, Fentanyl und Thiopental verabreichten, haben wir in Abb. 27 die jeweiligen Plasmakonzentrationen als prozentualen Anteil der injizierten Gesamtdosis dargestellt. Bis zum Zeitpunkt a) (etwa 4 h nach Injektionsende) liegen die so korrigierten Alfentanilplasmakonzentrationen über den für Fentanyl gemessenen Konzentrationen; zum Zeitpunkt b) (etwa 4 - 5 h nach Injektionsende) übersteigen die Thiopentalkonzentrationen prozentual zu ihrer Gesamtdosis die Alfentanilplasmakonzentrationen und zum Zeitpunkt c) (etwa 5 - 6 h nach Injektionsende) die Fentanylplasmakonzentrationen.

Betrachten wir zuerst Zeitpunkt b): Bis etwa 4 - 5 h nach Injektionsende liegen die Alfentanilplasmakonzentrationen im Median über den Thiopentalkonzentrationen, d.h. die Leber kann aus nahezu identischen Clearancevolumina für beide Pharmaka eine größere Menge Alfentanil extrahieren. In Abb. 28 haben wir nun für jeweils 2 Pharmaka die Differenz zwischen der zu jedem Zeitpunkt insgesamt aus dem Körper eliminierten Pharmakamenge (A_e %) aufgetragen. Nach etwa 5 h nimmt die Differenz zwischen der ausgeschiedenen Alfentanilmenge und der ausgeschiedenen Thiopentalmenge nicht mehr weiter zu, d.h. die eliminierte Thiopentalmenge liegt ab diesem Zeitpunkt über der eliminierten Alfentanilmenge entsprechend dem Ansteigen der Thiopentalplasmakonzentrationen über die Alfentanilplasmakonzentrationen in diesem Zeitraum.

Für Alfentanil und Fentanyl liegt der Zeitpunkt, zu dem A_e % von Fentanyl größer wird als A_e % von Alfentanil bei etwa 1 h. Die Plasmafentanylspiegel kommen aber erst nach etwa 3 - 4 h über diejenigen von Alfentanil

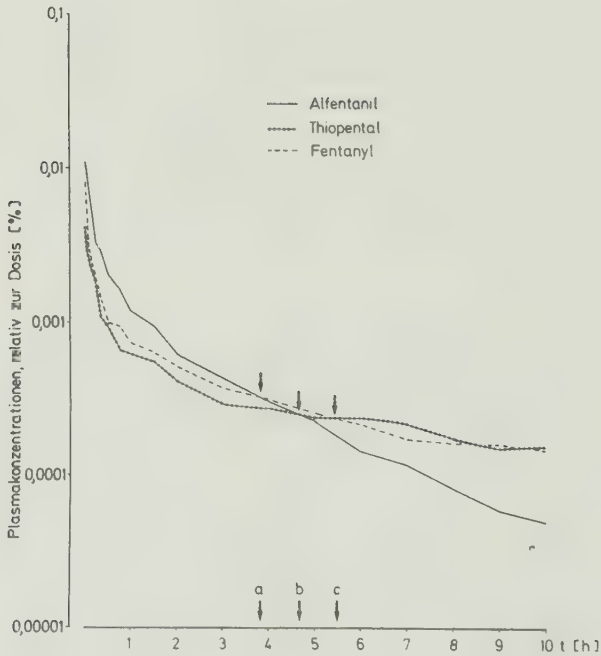


Abb. 27

Die Plasmakonzentrationen von Alfentanil, Fentanyl und Thiopental, ausgedrückt als prozentualer Anteil der jeweiligen injizierten Gesamtdosis (C %). Zum Zeitpunkt a) übersteigt die Fentanylplasmakonzentration im Median die Alfentanilplasmakonzentration. Zum Zeitpunkt b) erreicht die Fentanylplasmakonzentration die Alfentanilplasmakonzentration und zum Zeitpunkt c) die Fentanylplasmakonzentration.

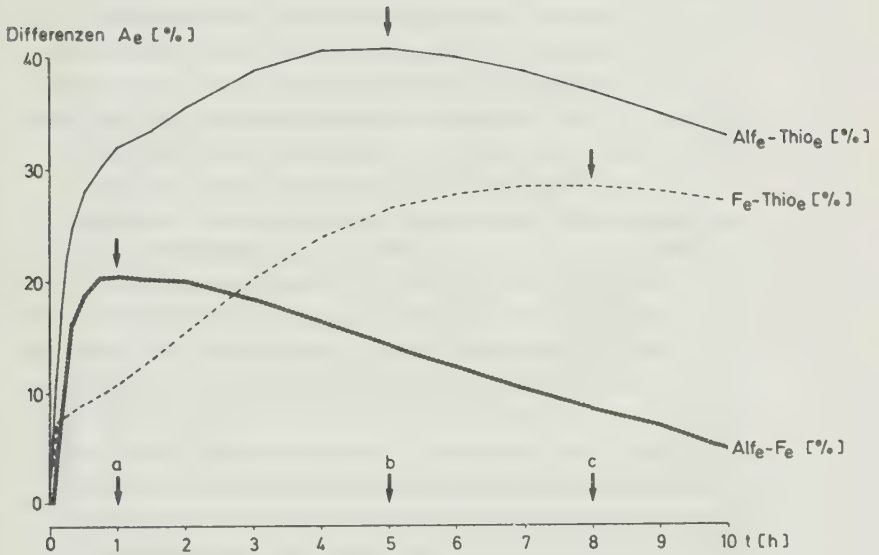


Abb. 28

Die Differenzen zwischen A_e % von jeweils 2 Pharmaka über die Zeit, wobei jeweils Medianwerte berücksichtigt sind. Die Zeitpunkte a), b), c) beziehen sich inhaltlich auf Abb. 27.

zu liegen; es wird deutlich, daß eine etwas höhere Fentanylclearance (unter Berücksichtigung des Medianwertes und der Spannweite) - d.h. ein größerer Anteil der Leberperfusion wird in der Leber von Fentanyl gereinigt - schon zu früherem Zeitpunkt einen Anstieg der eliminierten Fentanylmenge über die eliminierte Alfentanilmenge zur Folge hat, obwohl zu diesem Zeitpunkt die Alfentanilplasmakonzentrationen noch höher liegen als die Fentanylplasmakonzentrationen. Entsprechend liegt die insgesamt eliminierte Fentanylmenge noch bis zu 8 h nach Injektionsende über der entsprechenden Thiopentalmenge, obwohl die Thiopentalplasmakonzentration die Fentanylplasmakonzentration nach etwa 5 - 6 h (c) erreicht und überschreitet; aber die größere Fentanylclearance reicht noch eine Zeitlang aus, um die Differenzen zwischen $A_e\%$ für Fentanyl und $A_e\%$ für Thiopental langsam ansteigen zu lassen.

Aus diesen Ausführungen kann man ersehen, daß die Eliminationshalbwertszeit die Resultierende zweier voneinander unabhängiger Prozesse ist, einerseits abhängig von der Biotransformation, repräsentiert durch die hepatische Clearance, andererseits bestimmt durch die Distribution, repräsentiert durch das Verteilungsvolumen des Pharmakons.

Für Alfentanil ergibt sich daher nicht aufgrund einer im Vergleich mit Fentanyl und Thiopental höheren Leberclearance die kürzeste Eliminationshalbwertszeit, sondern entscheidend sowohl für die rasche Beendigung des narkotischen Effekts als auch für die schnellste endgültige Elimination aus dem Organismus ist das kleinste Verteilungsvolumen von Alfentanil im Vergleich zu Fentanyl und Thiopental.

Es wird hierbei deutlich, daß die Kenntnis pharmakokinetischer Kenngrößen von Medikamenten entscheidend für das Verständnis ihrer pharmakodynamischen Wirkung ist, und wir wollen abschließend für den praktisch tätigen Anästhesisten die Bedeutung pharmakokinetischer Untersuchungen hinsichtlich seiner klinischen Arbeit zusammenfassen.

3. Pharmakokinetik in ihrer Bedeutung für den klinisch tätigen Anästhesisten

"Pharmacokinetics is a practical discipline" sagt Greenblatt (19), und Norman (40) führt aus, daß es gerade für den klinisch tätigen Anästhesisten von Bedeutung ist zu wissen, welche Wirkungsintensität und welche Wirkungsdauer nach der Verabfolgung eines Pharmakons beim Patienten zu erwarten ist.

Klotz (29) weist daher auch darauf hin, daß Medikamente in ihrem pharmakokinetischen Verhalten an Patienten und nicht an wohldefinierten Gruppen normaler gesunder Freiwilliger untersucht werden sollten.

Pharmakologische Wirkung ist das Ergebnis einer physikochemischen Interaktion zwischen dem Pharmakon und dem Organismus. Sie ist somit abhängig von Substanzeigenschaften wie Lipophilie, pK_a -Wert und Ionisationsgrad einerseits und von Patienteneigenschaften andererseits. Die Bedeutung der Substanzeigenschaften von Alfentanil, Fentanyl und Thiopental für das pharmakokinetische Profil haben wir in unseren bisherigen Ausführungen dargelegt. Von Seiten des klinisch tätigen Anästhesisten, dem diese Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen zur Verfügung stehen, kommt es darauf

an, die Auswirkungen von Patienteneigenschaften auf das pharmakokinetische Verhalten des Pharmakons und damit auf die beabsichtigte pharmakodynamische Reaktion zu berücksichtigen.

Auf den möglichen Einfluß von Faktoren wie Gewicht, Fettmasse, Geschlecht und Alter haben wir aufmerksam gemacht; für Fentanyl beispielsweise wird die Abhängigkeit pharmakokinetischer Parameter vom Alter des Patienten unterschiedlich beurteilt, für Thiopental scheint diese Abhängigkeit gesichert; den Einfluß eines extrem hohen Körpergewichts auf die Verteilungsvolumina von Thiopental hat Jung (26) ermittelt.

Verteilungsvolumina, die die Distribution des Pharmakons charakterisieren, werden in ihrer Größe weiterhin von Änderungen der Hämodynamik beeinflusst. Für den Anästhesisten ist es wichtig zu wissen, daß bei Zuständen pathologischer Minderperfusion peripherer Gewebe z.B. infolge einer verminderten Auswurfraction bei Patienten mit Herzinsuffizienz Verkleinerungen des Verteilungsvolumens zu erwarten sind. Rietbrock (44) führt aus, daß ein Patient mit hyperdynamer Kreislaufsituation mit entsprechendem Konzentrationsanstieg am Rezeptor sehr schnell einschläft, aber möglicherweise bereits während der Intubation wieder aufwacht.

Für Alfentanil, Fentanyl und Thiopental bestimmt die metabolische Kapazität der Leber die endgültige Elimination dieser Pharmaka aus dem Organismus. Erkrankungen des Organs selbst bzw. Auswirkungen von Erkrankungen anderer Organe, z.B. der Schilddrüse, auf die Metabolisierungsrate der Leber müssen berücksichtigt werden.

Eine Reihe von pathologischen Veränderungen kann also Einfluß auf das pharmakokinetische Verhalten von Arzneimitteln nehmen. Für die von uns untersuchten Pharmaka liegen hinsichtlich dieser Einflüsse keine ausreichenden, bzw. überhaupt keine Untersuchungsergebnisse vor. Bei Kenntnis der jeweiligen Bedeutung einer pharmakokinetischen Größe für den pharmakodynamischen Effekt, wie sie unter IV.2.1. und IV.2.2. dargelegt wurden, läßt sich eine Veränderung der pharmakokinetischen Situation für Alfentanil, Fentanyl und Thiopental wie die zahlreicher anderer Medikamente besonders bei Patienten erwarten, die an Herz-, Kreislauf-, Leber- oder Nierenerkrankungen leiden.

Veränderungen im Verteilungs- oder Eliminationsverhalten des Organismus für ein Pharmakon unter pathologischen Bedingungen, vorausgesetzt, die Interaktion des Pharmakons mit dem Rezeptor bleibt davon uneinflußt, verlangen unterschiedliche Dosierungsschemata, um noch hinreichende erwünschte Wirkungen zu erzielen und um Nebenwirkungen weitgehend zu vermeiden.

Erst pharmakokinetische Untersuchungen ermöglichten die Erkenntnis, daß Fentanyl und Thiopental, obwohl ihre erwünschte pharmakologische Wirkung nur kurz andauert, sehr lange terminale Eliminationshalbwertszeiten aufweisen, was sehr gut mit einem häufig beobachteten Fentanylüberhang und einer lang anhaltenden Konzentrations- und Verkehrsunfähigkeit nach Thiopentalgabe in Übereinstimmung steht.

Die Berechnung von Dosierung und Dauer von Infusionsraten aufgrund von pharmakokinetischen Ergebnissen,

die nach Bolusinjektion ermittelt wurden, entsprechend den Angaben von Wagner (55), mag eine weitere Bedeutung pharmakokinetischer Parameter in ihrer klinischen Anwendung aufzeigen.

Ziel dieser Ausführungen war es, den klinisch tätigen Anästhesisten auf die Bedeutung pharmakokinetischer Kenngrößen und ihre mögliche Beeinflussung durch pathologische Veränderungen von seiten des Patienten hinsichtlich eines erfolgreichen Verlaufs einer Narkoseführung hinzuweisen. Wenngleich die z.T. erhebliche interindividuelle Variationsbreite die Übertragbarkeit pharmakokinetischer Ergebnisse auf den einzelnen Patienten erschwert, sollte es ein Ziel klinisch-pharmakologischer Forschung bleiben, eine approximative Vorhersehbarkeit der Wirkungen nach Verabfolgung eines i.v. Anästhetikums für den klinisch tätigen Anästhesisten anzustreben.

V. ZUSAMMENFASSUNG

An 9 chirurgischen Patienten haben wir nach simultaner i.v. Injektion die pharmakokinetischen Parameter für die beiden synthetischen Opiode Alfentanil und Fentanyl und für das Barbiturat Thiopental ermittelt. In der vorliegenden Arbeit sollte geklärt werden, inwieweit sich die Kinetik von Alfentanil (Rapiphen^R), einem neu-entwickelten Fentanylanalogon, von jener des Fentanyls, einem Opioid mit seit Jahren höchstem Stellenwert in der analgetischen Wirksamkeit im Rahmen der Anästhesie, unterscheidet. Durch die simultane Untersuchungstechnik läßt sich dabei eine große Zahl an interindividuellen Störfaktoren ausschalten. Wir erwarteten Hinweise auf Unterschiede in Ausmaß und Geschwindigkeit der Organver-

teilung der beiden Opioide und des Barbiturats, das wir auf der Basis der bekannten Bedeutung der Fettlöslichkeit sowohl für die Kinetik von Opioiden als auch für Barbiturate in den Vergleich mit einbezogen haben.

Als Meßmethode haben wir für Fentanyl einen Radioimmunoassay ausgewählt, für Alfentanil und Thiopental eine gaschromatographische Analyse mit einem Chromatographen, der mit einem Stickstoff-Phosphor-Flammenionisationsdetektor ausgestattet war. Die rechnerische Aufarbeitung der Daten erfolgte entsprechend den Angaben von Wagner (55) und Niazi (38) mittels einer exponentiellen Regressionsanalyse der Plasmakonzentrationszeitverläufe. Mit Hilfe dieser Methode, die den Vorteil bietet, unabhängig von der Kompartimentmodelltheorie Gültigkeit zu haben, ermittelten wir für Halbwertszeiten, Verteilungsvolumina und Clearances folgende Werte:

	$t_{1/2\pi}(\text{min})$	$t_{1/2\alpha}(\text{min})$	$t_{1/2\beta}(\text{min})$
Alfentanil	$\frac{0,82}{0,49-4,08}$	$\frac{7,88}{4,95-38,51}$	$\frac{115,52}{77,02-138,68}$
Fentanyl	$\frac{0,71}{0,38-1,69}$	$\frac{8,66}{4,33-13,86}$	$\frac{173,29}{115,52-346,57}$
Thiopental	$\frac{5,78}{2,39-8,66}$	$\frac{36,48}{6,30-105,52}$	$\frac{693,15}{239,02-1386,29}$

	$V_c (l)$	$V_{dss} (l)$	$V_{d\beta} (l)$	$Cl (ml/min)$
Alfentanil	$\frac{7,65}{2,46-10,85}$	$\frac{34,48}{23,08-39,09}$	$\frac{48,10}{34,53-64,19}$	$\frac{308,13}{210,76-432,90}$
Fentanyl	$\frac{6,02}{4,18-11,73}$	$\frac{77,04}{53,16-146,31}$	$\frac{104,57}{63,24-166,31}$	$\frac{346,78}{252,26-677,02}$
Thiopental	$\frac{25,41}{9,26-29,82}$	$\frac{164,05}{116,79-359,99}$	$\frac{211,54}{143,05-553,9}$	$\frac{276,95}{153,27-543,25}$

Die Angaben entsprechen jeweils Medianwerten und den dazugehörigen Spannweiten.

Für die Plasmaproteinbindungsrate von Alfentanil ermittelten wir im Konzentrationsbereich von 20 - 200 ng/ml eine mittlere PPB von 89 %, den intraerythrozytären Alfentanilgehalt bestimmten wir mit im Mittel 7,8 %.

Entscheidendes Charakteristikum für das pharmakokinetische Profil von Alfentanil sind seine im Vergleich zu Fentanyl und Thiopental kleinsten Verteilungsvolumina (V_{dss} und $V_{d\beta}$), was in Einklang mit seiner höchsten PPB und seines vergleichsweise geringen lipophilen Charakters steht. Das endgültige Verteilungsvolumen von Alfentanil setzt sich vermutlich zu einem größeren Anteil aus wasserhaltigen Geweben zusammen und kann aufgrund guter Durchblutung dieser Gewebe am schnellsten erreicht werden. Thiopental weist die weitaus größten Gesamtverteilungsvolumina der Vergleichssubstanzen auf. Es dauert noch erheblich länger als beim Fentanyl bis die Thiopentaldistribution abgeschlossen ist. Die Gewebsbindung des Opioids und des Barbiturats sind wohl grundsätzlich unterschiedlich. Während Thiopental im Fettgewebe gelöst wird, das infolge geringer Perfusion erst verzögert mit diesem Pharmakon aufgesättigt werden kann, muß es sich bei der Fentanylbindung in der Körperperipherie um andere, stärker perfundierte Gewebe und andersartige Bindungsstellen handeln. Aussagekräftig für klinische Belange des Distributionsverhaltens sind daher nicht Angaben über physikalische Löslichkeit von Pharmaka in Fetten, sondern Angaben über die Größe ihrer Verteilungsvolumina, die aus Membrangängigkeit des Pharmakons, Perfusion der Gewebe u.a. resultiert.

An die Grenzen der Aussagefähigkeit der klassischen Parameter der Pharmakokinetik stößt man beispielsweise bei

der Frage, warum der raschere Zuwachs des initialen Fentanylverteilungsvolumens (RVD_0) und das insgesamt größere Fentanylverteilungsvolumen nicht zu einem früheren Wirkungseintritt und nicht zu einer schneller abklingenden Fentanylwirkung gegenüber dem Alfentanil führt. Insbesondere die hier wohl entscheidende Affinität des Hirngewebes zu den Opioiden prägt sich in den Größen wie V_c und Distributionshalbwertszeiten nicht aus.

Alfentanil, Fentanyl und Thiopental werden in der Leber in ausscheidungsfähige Metabolite biotransformiert. Die Clearancewerte liegen für alle drei Pharmaka im Bereich gleicher Größenordnungen, sodaß die deutlichen Unterschiede in den Eliminationshalbwertszeiten nicht auf unterschiedliche Clearances zurückgeführt werden können, sondern als Folge der unterschiedlichen Größen der Verteilungsvolumina gesehen werden müssen. Alfentanil mit dem kleinsten Verteilungsvolumen weist entsprechend hohe Plasmakonzentrationen auf, sodaß bei gleichem Clearancewert aus diesem Volumenanteil eine größere Alfentanilmenge eliminiert werden kann als von Fentanyl und Thiopental, für die aufgrund ihrer größeren Verteilungsvolumina niedrigere Plasmakonzentrationen vorliegen.

Die Kenntnis all dieser Parameter soll dem klinisch tätigen Anästhesisten ermöglichen, eine Vorstellung über pharmakokinetisches Verhalten des Organismus nach Verabfolgung eines i.v. Anästhetikums zu gewinnen und mögliche pathologische Veränderungen von seiten des Patienten in ihren Auswirkungen auf die beabsichtigte pharmakodynamische Wirkung zu berücksichtigen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Baker, J.K.:
Identification and Chemical Classification of
Drugs Based on the Relative Response of a Nitrogen
Selective Detector and a Flame Ionization Detector
in Gas Chromatographic Analysis
Analytical Chemistry, Vol. 49, No. 7, 906 - 908, 1977
- 2) Bentley, J.B., Borel, J.D., Nenad, R.E.:
Influence of Age on the Pharmacokinetics of Fentanyl
Anesthesia and Analgesia, Vol. 61, No. 2, 171 - 172,
1982
- 3) Borel, J.D., Bentley, J.B., Gillespie, T.J.,
Gandolfi, A.I., Brown, B.R.:
Pharmacokinetics of High and Low Dose Alfentanil
Anesthesiology, Vol. 55, No. 3, A 256, 1982
- 4) Bovill, J.G., Sebel, P.S., Blackburn, C.L.,
Heykants, J.:
The Pharmacokinetics of Alfentanil (R 39209): A New
Opioid Analgesic
Anesthesiology, Vol. 57, 439 - 443, 1982
- 5) Bower, S., Holland, D.E., Hull, C.J.:
The Pharmacokinetics of Fentanyl in Man
Br. J. Anaesth., Vol. 48, 1121, 1976

- 6) Bower, S., Hull, C.J.:
Comparative Pharmacokinetics of Fentanyl and Alfentanil
Br. J. Anaesth., Vol. 54, 871 - 877, 1982
- 7) Brodie, B.B., Bernstein, E., Mark, L.:
The Role of Body Fate in Limiting the Duration of
Action of Thiopental
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,
Vol. 105, No. 4, 421 - 426, 1952
- 8) Brown, R.D., Manno, J.E.:
Estrip, a BASIC Computer Programm for Obtaining
Initial Polyexponential Parameter Estimates
Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 67, No. 12, 1978
- 9) Burch, P.G., Stanski, D.R.:
The Role of Metabolism and Protein Binding in Thio-
pental Anesthesia
Anesthesiology, Vol. 58, 146 - 152, 1983
- 10) Camu, F., Gepts, E., Rucquoi, M., Heykants, J.:
Pharmacokinetics of Alfentanil in Man
Anesthesia and Analgesia, Vol. 61, No. 8, 657 - 661,
1982
- 11) Christensen, J.H., Andreasen, F., Jansen, J.A.:
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of thiopentone
Anaesthesia, Vol. 37, 398 - 404, 1982
- 12) Christensen, J.H., Andreasen, F., Jansen, J.A.:
Influence of Age and Sex on the Pharmacokinetics of
Thiopentone
Br. J. Anaesth., Vol. 53, 1189 - 1194, 1981

- 13) Dundee, J.W.:
The Influence of Body Weight, Sex and Age on the
Dosage of Thiopentone
Br. J. Anaesth., Vol. 26, 164, 1954
- 14) Fung, D.L., Eisele, J.H.:
Fentanyl Pharmacokinetics in Awake Volunteers
Journal of Clinical Pharmacology, Vol. 20,
652 - 658, 1980
- 15) Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Wissenschaftsverlag, 3. Aufl., 1980
- 16) Ghoneim, M.M., van Hamme, M.J.:
Pharmacokinetics of Thiopentone: Effects of Enflurane
and Nitrous Oxide Anaesthesia and Surgery
Br. J. Anaesth., Vol. 50, 1237 - 1241, 1978
- 17) Gillespie, T.J., Gandolfi, A.J., Maiorino, R.M.,
Vaughan, R.W.:
Gas Chromatographic Determination of Fentanyl and
Its Analogues in Human Plasma
Journal of Analytical Toxicology, Vol. 5, 133 - 137,
1981
- 18) Goromaru, T., Furuta, T., Baba, S., Yoshimura, N.,
Miyawaki, T., Sameshima, T., Miyao, J.:
Metabolism of Fentanyl in Rats and Man
Anesthesiology, Vol. 55, No. 3, A 173, 1981
- 19) Greenblatt, D.J., Koch-Weser, J.:
Clinical Pharmacokinetics (Second Of Two Parts)
The New England Journal of Medicine, 964 - 969, 1975

- 20) van Hamme, M.J., Ghoneim, M.M.:
A sensitive gaschromatograph assay for thiopentone
in plasma
Br. J. Anaesth., Vol. 50, 143, 1978
- 21) Henderson, G.L., Frincke, J., Leung, C.Y.,
Tarten, M., Benjamimi, E.:
Antibodies to Fentanyl
The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 192, No. 2, 489 - 496, 1975
- 22) Hengstmann, J.H., Stoeckel, H., Schüttler, J.:
Infusion Model for Fentanyl Based on Pharmacokinetic
Analysis
Br. J. Anaesth., Vol. 52, 1021 - 1025, 1980
- 23) Hudson, R.J., Stanski, D.R.:
Metabolism Versus Redistribution of Fentanyl and
Alfentanil
Anesthesiology, Vol. 50, No. 3, A 243, 1983
- 24) Hudson, R.J., Stanski, D.R., Burch, P.G.:
Pharmacokinetics of Methohexital and Thiopental
in Surgical Patients
Anesthesiology, Vol. 59, 215 - 219, 1983
- 25) Hug, C.C.:
Pharmacokinetics of Drugs Administered Intravenously
Anesth. Analg., Vol. 57, 704 - 723, 1978
- 26) Jung, D., Mayersohn, M., Perrier, D., Calkins, J.,
Saunders, R.:
Thiopental Disposition in Lean and Obese Patients
Undergoing Surgery
Anesthesiology, Vol. 56, 269 - 274, 1982

- 27) Jung, D., Mayersohn, M., Perrier, D., Calkins, J.,
Saunders, R.:
Thiopental Disposition as a Function of Age in
Female Patients Undergoing Surgery
Anesthesiology, Vol. 56, 263 - 268, 1982
- 28) Kaufmann, H.:
Grundlagen der organischen Chemie
UTB, Birkhäuser Verlag, Basel-Stuttgart, S. 173 ff.,
1974
- 29) Klotz, U.:
Pathophysiological and Disease-Induced Changes in
Drug Distribution Volume: Pharmacokinetic Implications
Clinical Pharmacokinetics 1, 204 - 218, 1976
- 30) Kremmer, E.:
Auswirkungen von Variationen des Hämatokrits, der
Wasserstoffionen- und Proteinkonzentrationen auf die
Distribution von Fentanyl im menschlichen Blut.
Eine in-vitro-Untersuchung
Dissertation, München 1984
- 31) Lissner, J., Hug, O.:
Radiologie I
Ferdinand-Enke-Verlag Stuttgart, S. 11, 1980
- 32) Mark, L.C., Burns, J.J., Campomanes, C.J., Ngai,
S.H., Tvousof, N., Papper, E.M., Brodie, B.:
The Passage of Thiopental into Brain
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,
Vol. 119, 35 - 38, 1957

- 33) Mc Clain, D.A., Hug, C.C.:
Intravenous fentanyl kinetics
Cli. Pharmacol. Ther., Vol. 28, 106 - 114, 1980
- 34) Mc Donnell, T.E., Bartkowski, R.R., Bonilla, F.A.,
Henthorn, T.K., Williams, J.J.:
Nonuniformity of Alfentanil Pharmacokinetics in
Healthy Adults
Anesthesiology, Vol. 57, No. 3, 1982
- 35) Meuldermans, W., Hurkmanns, R., Heykants, J.:
Plasma protein binding and distribution of fentanyl,
sufentanil, alfentanil and lofentanil in blood
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., Vol. 257, 4 - 19, 1982
- 36) Michiels, M., Hendriks, R., Heykants, J.:
A Sensitive Radioimmunoassay for Fentanyl
Europ. J. Clin. Pharmacol., Vol. 12, 153 - 158, 1977
- 37) Morgan, D.J., Blackman, G.L., Paull, J.D., Wolf, L.J.:
Pharmacokinetics and Plasma Binding of Thiopental
I: Studies in Surgical Patients
Anesthesiology, Vol. 54, 468 - 473, 1981
- 38) Niazi, S.:
Volume of Distribution as a Function of Time
Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 65, No. 3,
452 - 454, 1976
- 39) Niemegeers, C.J.E., Janssen, P.A.J.:
Alfentanil (R 39209) - A Particularly Short-Acting
Intravenous Narcotic Analgesic in Rats
Drug Development Research, 1, 83 - 88, 1981

- 40) Norman, J.:
The Intensity and Duration of Action of i.v. Drugs
British Journal of Anaesthesia, Vol. 52, No. 12,
1167 - 1168, 1980
- 41) Pandele, G., Chaux, F., Salvadori, C., Duvaldestin, P.:
Thiopental Pharmacokinetics in Patients with Cirrhosis
Anesthesiology, Vol. 59, 123 - 126, 1983
- 42) Phipps, J.A., Sabourin, M.A., Buckingham, W.,
Strunin, L.:
Measurement of plasma fentanyl concentration: Comparison of Three Methods
Can. Anaesth. Soc. J., Vol. 30, No. 2, 162 - 165, 1983
- 43) Price, H.L., Kovnat, P.J., Safer, J.N., Conner, E.H., Price, M.L.:
The uptake of thiopental by body tissues and its relation to the duration of narcosis
Clin. Pharmacol. Ther., Vol. 1, 16 - 22, 1960
- 44) Rietbrock, I.:
Verteilung und Elimination von Narkotika bei Patienten mit Lebererkrankungen unter Narkose und Operationsstreß sowie unter Intensivtherapie
Anaesthesist, Vol. 29, 397 - 406, 1980
- 45) Rodbard, D., Rayford, P.L., Cooper, J.A., Ross, G.T.:
Statistical Quality Control of Radioimmunoassays
J. Clin. Endocr., Vol. 28, 1412, 1968
- 46) Schleimer, R., Benjamini, E., Eisele, J., Henderson, G.:
Pharmacokinetics of fentanyl as determined by radioimmunoassay
Clin. Pharmacol. Ther., Vol. 23, 188 - 194, 1978

- 47) Scholtan, W.:
Bestimmungsmethoden und Gesetzmäßigkeiten der Serum-
proteinbindung von Arzneimitteln
Arzneim.-Forschung/Drug Res. 28 (II) Heft 7, 1978
- 48) Schüttler, J., Stoeckel, H.:
Alfentanil (R 39209), ein neues, kurzwirkendes Opioid
Der Anaesthesist, 31, 10 - 14, 1982
- 49) Sennello, L.T., Kohn, F.E.:
Gas Chromatographic Determination of Thiopental in
Plasma Using an Alkali Flame Ionization Detector
Analytical Chemistry, Vol. 46, No.6, 752 - 755, 1974
- 50) Siegenthaler, W.:
Klinische Pathophysiologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 288, 1979
- 51) Stanski, D.R.:
Narcotic pharmacokinetics
Canadian Anaesthesists Society Journal, No. 30,
257 - 258, 1983
- 52) Stanski, D.R.:
Alfentanil - A Kinetically Predictable Narcotic
Analgesic
Anesthesiology, Vol. 57, 435 - 438, 1982
- 53) Tozer, Th.N.:
Concepts Basic to Pharmacokinetics
Pharmaca. Ther. Vol. 12, 109 - 131, 1981

- 54) Überla, K.:
Biomathematik
Erläuterungen und Lernhilfen zum Gegenstandskatalog,
ISB, SS 1976
- 55) Wagner, J.G.:
Linear Pharmacokinetics Equations Allowing Direct
Calculation of Many Needed Pharmacokinetic Para-
meters from the Coefficients and Exponents of Poly-
exponential Equations Which Have Been Fitted to the
Data
Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics,
Vol. 4, No. 5, 1976
- 56) Wagner, J.G.:
Do You Need a Pharmacokinetic Model, and, If So,
Which One?
Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics,
Vol. 3, No. 6, 1975
- 57) Weninger, E.:
Die Speicherung von Fentanyl in der menschlichen Lunge
Dissertation in Vorbereitung
- 58) Wijngaarden van, J., Soudijn, W.:
The Metabolism and Excretion of the Analgesic
Fentanyl (R 4263) by Wistar Rats
Life Sciences Vol. 7, Part I, 1239 - 1244, 1968
- 59) Wilkinson, G.R., Shard, D.G.:
A physiological approach to hepatic drug clearance
Clin. Pharmacol. Ther., Vol. 18, 377 - 390, 1975

LEBENS LAUF

Name: Gabriele Rödиг

Geburtsdatum: 5. April 1959

Geburtsort: München

Eltern: Josef Rödиг
Johanna Rödиг, geb. Glaser

Schulbildung: 1965 - 1969 Volksschule Haar
1969 - 1978 Edith-Stein-
Gymnasium der Dominikanerinnen,
München

Reifeprüfung: 29. Juni 1978

Studium: WS 1978/79 - SS 1985
Humanmedizin an der Ludwig-
Maximilians-Universität
München

Ärztliche Prüfung: 14. Mai 1985

